



**You have downloaded a document from
RE-BUS
repository of the University of Silesia in Katowice**

Title: Związki allilowe w syntezie tripodstawionych izoksazolin

Author: Joanna Malarz

Citation style: Malarz Joanna. (2021). Związki allilowe w syntezie tripodstawionych izoksazolin. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH

Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych

Instytut Chemii

Praca doktorska

ZWIĄZKI ALLILOWE W SYNTEZIE TRIPODSTAWIONYCH IZOKSAZOLIN

Joanna Malarz

Promotor:

Prof. dr hab. inż. Stanisław Krompiec

Promotor pomocniczy:

dr hab. Sebastian Pawlus, prof. UŚ

KATOWICE, 2021

Praca finansowana była z projektu „TWING – Transfer Wiedzy Nauka – Gospodarka: Program stypendialny” realizowany w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.



Badania przedstawione w niniejszej dysertacji były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki, dwa projekty badawcze promotora pracy - prof. dr hab. inż. S. Krompca:

- „Nowe zastosowanie związków allilowych w syntezie organicznej”, nr N N204 272237
- „Etynylobitiofen: uniwersalny reagent do syntezy nowych układów karbo- i heterocyklicznych, nowych kompleksów metali, oraz nowych politiofenów o oczekiwanych właściwościach”, nr 2011/01/B/ST5/06309



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów i symboli	6
1. Cel i zakres pracy	9
2. Część teoretyczna	11
2. 1. Reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej	11
2. 1. 1. Tlenki nitryli	14
2. 2. Izoksazoliny	17
2. 2. 1. Metody syntezy izoksazolin	17
2. 2. 1. 1. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji międzymolekularnej	18
2. 2. 1. 2. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji międzymolekularnej z udziałem katalizatorów - wpływ kwasów Lewisa na regio- i stereoselektywność	23
2. 2. 1. 3. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji wewnątrz-molekularnej	29
2. 2. 1. 4. Metody syntezy izoksazolin bez udziału reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej	33
2. 2. 2. Zastosowanie izoksazolin w chemii organicznej oraz biomedycznej	38
2. 3. Izomeryzacja olefin	44
2. 3. 1. Otrzymywanie układów <i>O</i> -, <i>N</i> -, <i>C</i> - oraz <i>S</i> -(1-propenyłowych) <i>via</i> izomeryzacja związków allilowych katalizowana kompleksami rutenu	46
2. 3. 2. Otrzymywanie układów <i>O</i> - oraz <i>S</i> -(1-propenyłowych) <i>via</i> izomeryzacja związków allilowych katalizowana przez zasady	52
2. 4. Metateza olefin	55
2. 4. 1. Rutenowe katalizatory metatezy	58
2. 4. 2. Katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji	60
2. 4. 3. Reakcja homometatezy w syntezie związków organicznych	62
3. Część badawcza	67
3. 1. Synteza substratów	67
3. 1. 1. Synteza oksymów	67
3. 1. 2. Synteza tlenków nitryli	69
3. 1. 3. Synteza eteru allilowo-1-metylobutyłowego oraz 1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropelideno-3- <i>O</i> -(allilo)- α -D-glukofuranozy	73
3. 1. 4. Synteza <i>N</i> -alliloftalimidu	74
3. 1. 5. Synteza <i>N</i> -allilo- <i>N</i> -aryloacetamidów w warunkach PTC	75
3. 1. 6. Synteza 5-allilo-2,2'-bitiofenu (5-(2-propenylo)-2,2'-bitiofenu)	77
3. 1. 7. Synteza 1,4-bis(<i>N</i> -fenylo- <i>N</i> -acetamido)but-2-enu	78

3. 1. 8. Synteza (Z)-1,4-dibutoksybut-2-enu	79
3. 1. 9. Synteza dibenzoesanu (Z)-2-buten-1,4-dyilu i dibutenianu (Z)-2-buten-1,4-dyilu	80
3. 1. 10. Synteza chlorohydrydokarbonyltris(trifenylfosfina)rutenu(II)	81
3. 1. 11. Synteza układów <i>O</i> -, <i>N</i> -, <i>C</i> - oraz <i>S</i> -(1-propenylowych)	82
3. 1. 12. Synteza 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu	88
3. 2. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $QCH=CHCH_3$ z $ArCNO$	90
3. 2. 1. Synteza 3-arylo-4-metylo-5- <i>O</i> -podstawionych izoksazolin	90
3. 2. 2. Synteza 3-arylo-4-metylo-5- <i>N</i> -podstawionych izoksazolin	103
3. 2. 3. Synteza 3-arylo-4-metylo-5- <i>C</i> -podstawionych izoksazolin	114
3. 2. 4. Synteza 3-(2,6-dichlorofenilo)-5-fenylosulfido-4-metyloizoksazolin i 3-(2,6-dichlorofenilo)-4-fenylosulfido-5-metyloizoksazolin	119
3. 3. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $QCH_2CH=CHCH_2Q$ z $ArCNO$	123
3. 4. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $QCH=CHCH_2CH_2Q$ z $ArCNO$	137
3. 5. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $QCH=CHQ$ z $ArCNO$	144
3. 6. Synteza 3,4,5-tripodstawionych w warunkach wysokiego ciśnienia	149
3. 7. Próby aromatyzacji 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin	153
3. 8. Bioaktywność wybranych pochodnych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin	163
4. Część eksperymentalna	176
4. 1. Aparatura stosowana w badaniach	176
4. 2. Odczynniki chemiczne	177
4. 3. Otrzymywanie oksymów	179
4. 4. Otrzymywanie chlorków oksymoilowych oraz trwałych tlenków nitryli	186
4. 5. Otrzymywanie eteru alilowo-1-metylobutylowego	190
4. 6. Otrzymywanie 1,2;5,6-di- <i>O</i> -izopropelideno-3- <i>O</i> -(allilo)- α -D-glukofuranozy	191
4. 7. Otrzymywanie <i>N</i> -alliloftalimidu	192
4. 8. Otrzymywanie <i>N</i> -allilo- <i>N</i> -aryloacetamidów	192
4. 9. Otrzymywanie 5-allilo-2,2'-bitiofenu (5-(2-propenilo)-2,2'-bitiofenu)	196
4. 10. Otrzymywanie 1,4-bis(<i>N</i> -fenylo- <i>N</i> -acetamido)but-2-enu	197
4. 11. Otrzymywanie (Z)-1,4-dibutoksybut-2-enu	198
4. 12. Otrzymywanie dibenzoesanu (Z)-2-buten-1,4-dyilu	199
4. 13. Otrzymywanie dibutenianu (Z)-2-buten-1,4-dyilu	200
4. 14. Otrzymywanie kompleksu rutenu(II) - $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$	201
4. 15. Otrzymywanie układów <i>O</i> -(1-propenylowych)	201
4. 16. Otrzymywanie układów <i>N</i> -(1-propenylowych)	207

4. 17. Otrzymywanie układów C-(1-propenylowych)	211
4. 18. Otrzymywanie sulfidu (<i>E</i> + <i>Z</i>)-fenylo-(1-propenylowego)	213
4. 19. Otrzymywanie 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu	214
4. 20. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5- <i>O</i> -podstawionych izoksazolin	218
4. 21. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5- <i>N</i> -podstawionych izoksazolin	249
4. 22. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5- <i>C</i> -podstawionych izoksazolin	260
4. 23. Otrzymywanie (<i>cis</i> + <i>trans</i>)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenylosulfido-4-metylo-izoksazolin i (<i>cis</i> + <i>trans</i>)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-fenylosulfido-5-metyloizoksazolin	268
4. 24. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (<i>E</i> + <i>Z</i>)- QCH ₂ CH=CHCH ₂ Q do ArCNO	269
4. 25. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (<i>Z</i>)-QCH ₂ CH=CHCH ₂ Q do tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu	279
4. 26. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (<i>E</i> + <i>Z</i>)-QCH=CHCH ₂ CH ₂ Q do ArCNO	284
4. 27. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (<i>E</i>)-QCH=CHQ do ArCNO	295
4. 28. Otrzymywania izoksazolin w warunkach wysokiego ciśnienia	301
4. 29. Otrzymywania izoksazolin w warunkach zrównoważonego ciśnienia	301
4. 30. Otrzymywanie izoksazoli	302
5. Podsumowanie i wnioski	314
6. Dorobek naukowy	330
7. Suplement	339
8. Literatura	357

Wykaz stosowanych skrótów i symboli

RCNO	tlenek nitrylu
Ts	tosyl
AcO	acetyl
NCS	<i>N</i> -chloroimid kwasu bursztynowego (<i>N</i> -chlorosukcynoimid)
Et ₃ N	trietyloamina
EtOAc	octan etylu
rt	temperatura pokojowa
Ph	fenyl
Et	etyl
MeO	grupa metoksykowa (metoksyl)
Me	metyl
wyd.	wydajność wydzielonego produktu
py	pirydyna
rac	racemat
Et ₂ O	eter dietylowy
dr	diastereoselektywność
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>i</i> -Bu	<i>izo</i> -butyl
OTf	triflat, trifluorometanosulfonian
BIPHOP-F	1,2-bis[bis(pentafluorofenyl)fosforan]-1,2-difenyletanu
Cp	cyklopentadienyl
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -propyl
THF	tetrahydrofuran
ee.	nadmiar enancjomeryczny (ang. <i>enantiomeric excess</i>)
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
PhO	grupa fenoksykowa (fenoksyl)
COOEt	grupa etoksykarbonylowa (etoksykarbonyl)
r _{fx}	reakcja prowadzona w temperaturze wrzenia
HTIB	[hydroksy(tosyloksy)jodo]benzen (reagent Koser'a)
DIB	diocetan jodobenzenu
TFA	kwas trifluorooctowy
MeOH	metanol

Ar	aryl
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylopiperydynylooksyl
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
acac	acetyloacetonian
atm.	atmosfera
Q	grupa funkcyjna
TCE	trichloroetylen
T	temperatura
t	czas reakcji
α	stopień konwersji
Rozp.	rozpuszczalnik
Lit.	literatura
W	wydajność wydzielonego produktu
[Ru]	kompleks rutenu
COD	1,5-cyklooktadien
COT	1,3,5-cyklooktatrien
LDA	diizopropyloamidek litu
NaDA	diizopropyloamidek sodu
DMSO	dimetylosulfotlenek
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butanolan potasu
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butylolit
DME	1,2-dimetoksyetan
MeCN	acetonitryl
MTBE	eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
DMM	dimetoksymetan
PhMe	toluen
<i>t</i> -AmOK	<i>tert</i> -amylan potasu
EtOH	etanol
Mes	mezytylen (1,3,5-trimetylobenzen)
DIPP	2,6-diizopropylofenyl
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -heksyl
[Ru=]	karbenowy kompleks rutenu
T _{top.}	temperatura topnienia

T _{wrz.}	temperatura wrzenia
p	ciśnienie
eq	równoważnik (ekwiwalent) molowy
PTC	kataliza przeniesienia międzyfazowego (ang. <i>Phase Transfer Catalysis</i>)
Bu	butyl
Hx	heksan
TLC	cienkowarstwowa chromatografia cieczowa (ang. <i>Thin-layer chromatography</i>)
PhO	fenoksy
<i>n</i> -BuO	<i>n</i> -butoksy
<i>t</i> -BuO	<i>tert</i> -butoksy
dppb	1,4-bis(difenylofosfino)butan
ArCNO	aromatyczny tlenek nitrylu
LUMO	najniżej obsadzony orbital molekularny (ang. <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
HOMO	najwyżej obsadzony orbital molekularny (ang. <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
bt	2,2'-bitiofen-5-yl
PhOH	fenol
DABCO-Br ₂	bisbromo-1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBH	1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon

1. Cel i zakres pracy

Celem niniejszej dysertacji było otrzymanie szeregu nowych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z łatwo dostępnych i prostych w syntezie substratów allilowych z wykorzystaniem połączenia następujących po sobie sekwencji reakcji: izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna; homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna; homometateza - izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna; izomeryzacja - homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna. Co ważne, przedstawiona strategia syntezy izoksazolin jest w pełni nowatorska, potwierdzeniem tego są 4 przyznane patenty. Praca dotyczy opracowania możliwie najlepszych warunków syntez, metodyki wydzielania i oczyszczania, a także charakteryzacji otrzymanych pochodnych izoksazolin przy użyciu metod spektroskopowych. Ponadto z kilku pochodnych izoksazolin podjęto próby otrzymania izoksazoli w reakcji aromatyzacji, prowadzonej w obecności różnych układów odwodorniających. Dodatkowo, dla wybranych związków z motywem izoksazolinowym wykonano badania biologiczne pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej oraz przeciwbakteryjnej.

Zakres pracy obejmował:

- syntezę substratów, tj.: układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenylowych); 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu; 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu; benzaldoksymów; trwałych tlenków nitryli oraz niektórych związków allilowych;
- opracowanie nowej metody syntezy trwałego tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu;
- syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli generowanych *in situ* z oksymów do eteru fenylo-(1-propenylowego);
- otrzymanie pochodnych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych aromatycznych tlenków nitryli do układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenylowych);
- opracowanie procedury syntezy pochodnych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych aromatycznych tlenków nitryli do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu, 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu oraz 1,2-dipodstawionych etenu;
- opracowanie procedury syntezy izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do pochodnych alkenów, prowadzonej warunkach wysokiego ciśnienia - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa;
- opracowanie warunków wydzielania i oczyszczania pochodnych izoksazolin poprzez zastosowanie metody chromatografii kolumnowej;
- próby otrzymywania izoksazoli poprzez aromatyzację odpowiednich pochodnych izoksazolin przy udziale układów odwodorniających;

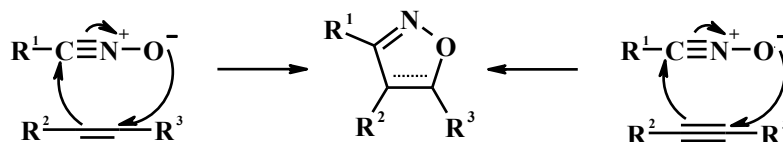
- analizę wyników badań biologicznych (wykonanych przez współpracujące zespoły) uzyskanych dla wybranych związków;
- analizę właściwości fizykochemicznych uzyskanych produktów (^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D-NMR, IR, HRMS oraz pomiar temperatury topnienia).

2. Część teoretyczna

2. 1. Reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej

Pomimo upływu lat, reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej nadal cieszą się dużym zainteresowaniem wśród chemików, zarówno z syntetycznego jak i mechanistycznego punktu widzenia. Reakcje cykloaddycji w ostatnim czasie stanowią uniwersalną, podstawową oraz jedną z najczęściej stosowanych metod w syntezie pięcioczłonowych związków heterocyklicznych.

W reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, określanej mianem cykloaddycji [3 + 2], 1,3-dipol reaguje z dipolarofilem (reprezentowanym przez alken lub alkin), dając pięcioczłonowy heterocykliczny produkt, co przedstawiono na przykładzie reakcji cykloaddycji, stosując jako 1,3-dipol tlenek nitrylu (schemat 1) [1 - 10].

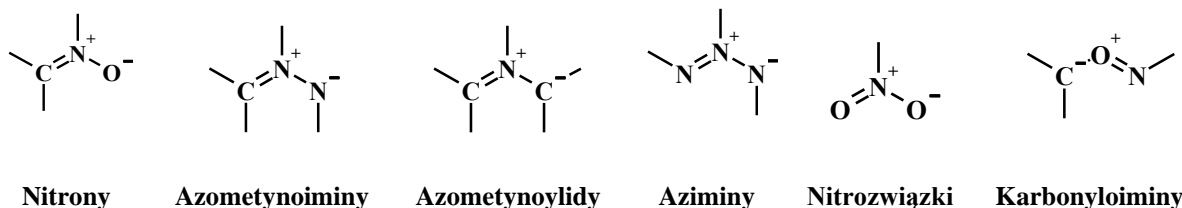


Schemat 1. Cykloaddycja 1,3-dipolarna tlenku nitrylu do wewnętrznego alenu lub alkynu.

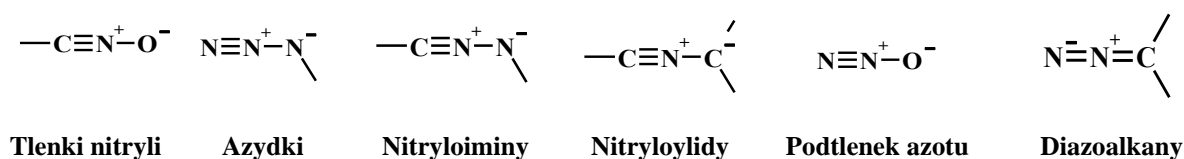
Wykorzystywane w reakcji cykloaddycji 1,3-dipole, ze względu na strukturę podzielone są na dwie grupy: typu anionu allilowego oraz typu anionu propargylowego (allenylowego) [1, 2, 4, 6, 7, 9]. Dipole typu anionu allilowego charakteryzują się zgiętą strukturą, natomiast dipole typu anionu propargylowego (allenylowego) mają budowę liniową, co wynika z obecności dodatkowego wiązania π (rysunek 1). Najczęściej w skład ich struktury wchodzi atomy węgla, azotu czy tlenu (rysunek 1), natomiast zdecydowanie rzadziej atomy siarki czy fosforu, a centralnym atomem jest głównie azot i tlen.

Jako dipolarofile w reakcji cykloaddycji stosowane są praktycznie wszystkie związki posiadające wiązanie wielokrotne węgiel-węgiel (alkeny, alkiny), a także węgiel-heteroatom oraz heteroatom-heteroatom. Znane są również przypadki zastosowania jako dipolarofilii nanorurek [6], fulerenów [11, 12, 13], czy też grafenu [14]. Reaktywność dipolarofilii uzależniona jest przede wszystkim od rodzaju podstawników znajdujących się w pobliżu wiązania π , a także od natury dipoli biorących udział w reakcji cykloaddycji.

Typu anionu allilowego

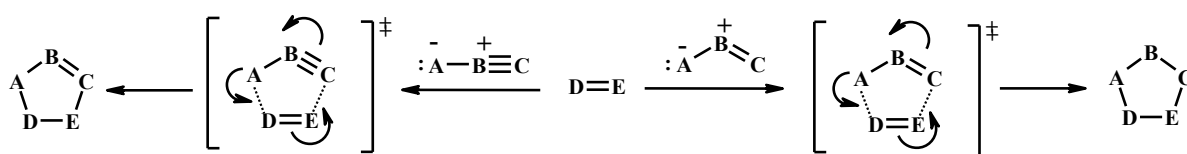


Typu anionu propargylowego



Rysunek 1. Przykłady ważniejszych 1,3-dipoli typu: anionu allilowego oraz anionu propargylowego (allenylowego) [1, 2, 4, 6, 7, 9].

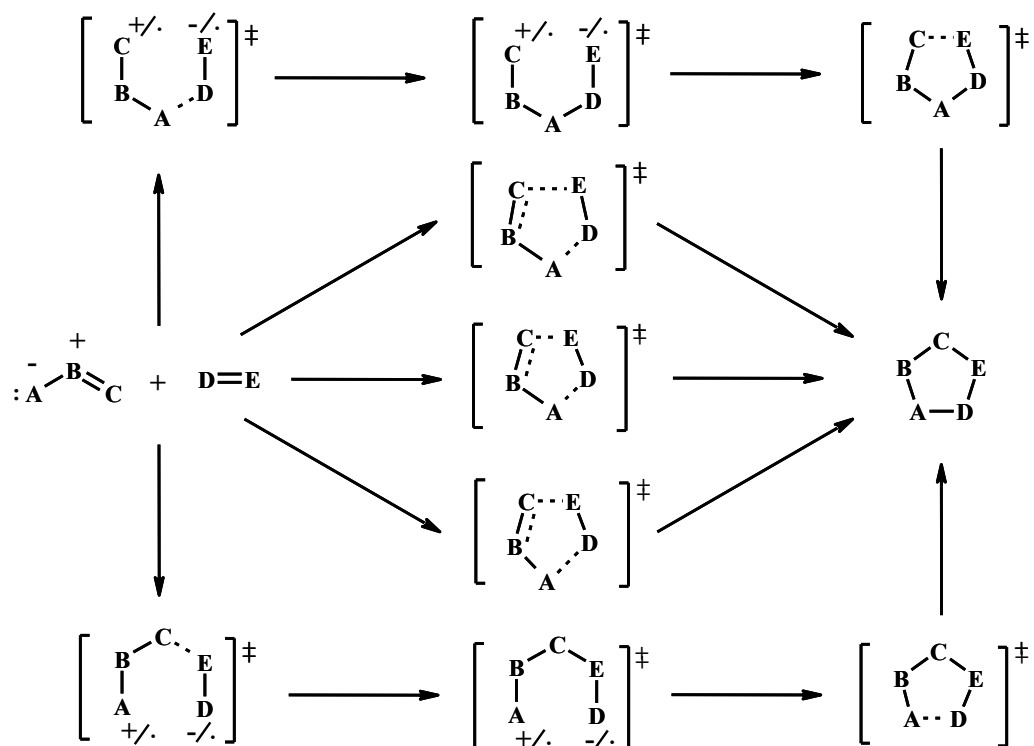
Mechanizm reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej jest dosyć złożony i w dalszym ciągu jest przedmiotem badań eksperymentalnych oraz teoretycznych. Połączenie tych obu metod pozwala na zrozumienie oraz precyzyjne określenie mechanizmu danej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Niewątpliwie większość reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej realizowana jest według zaproponowanego przez Huisgena mechanizmu uzgodnionego (jednoetapowego), co przedstawiono na schemacie 2 [15],[16].



Schemat 2. Mechanizm uzgodniony reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej - Huisgena (z [10]) [15],[16].

W tym wypadku dwa nowe σ wiązania (A-D oraz C-E) między 1,3-dipolem (typu: anionu allilowego lub anionu propargylowego), a dipolarofilem tworzone są równocześnie w wyniku synchronicznego kołowego przesunięcia 6 elektronów π w pięcioczłonowym stanie przejściowym [15],[16]. Obecnie jednak niewiele reakcji realizowana jest według idealnie

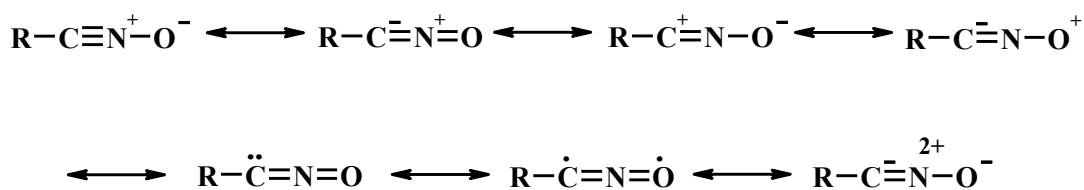
perycyklicznego stanu przejściowego. Zazwyczaj jedno z nowych σ wiązań powstaje szybciej niż drugie, ale nie na tyle szybko aby wymuszony został skrajny mechanizm dwuetapowy. Ogólnie rzecz biorąc reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej mogą zachodzić według mechanizmu uzgodnionego (jednoetapowego) oraz mechanizmu nieuzgodnionego (dwuetapowego) realizowanego przez dirodnikowy [17],[18],[19] lub zwitterionowy intermediat [20],[21] - rysunek 2 [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10].



Rysunek 2. Teoretycznie możliwe (zależnie od stopnia zaawansowania, tworzenia się nowych wiązań σ) mechanizmy reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej [5],[10].

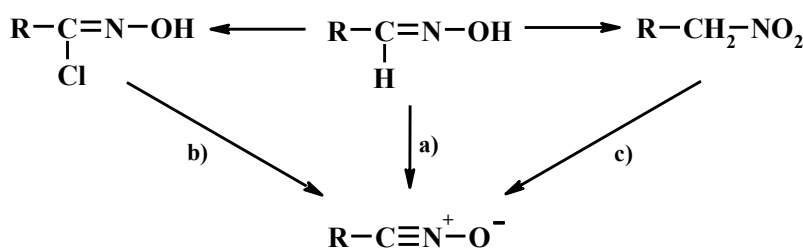
2. 1. 1. Tlenki nitryli

Tlenki nitryli czyli *N*-tlenki odpowiednich nitryli, to pochodne kwasu cyjanowego (HCNO, piorunowego), które należą do dipoli typu anionu propargylowego (allenylowego) [3, 8, 22 - 25]. Rozkład gęstości elektronowej w RCNO opisują struktury mezoмерыczne, przedstawione na rysunku 3.



Rysunek 3. Struktury mezoмерыczne *N*-tlenku nitrylu (pominięto w nich wolne pary elektronowe) [8, 24].

W najważniejszych metodach syntezy tlenków nitryli punktem wyjścia są: oksymy; chlorki oksymoilowe oraz pierwszorzędowe nitroalkany, co przedstawiono na schemacie 3 [3, 22, 23, 25].

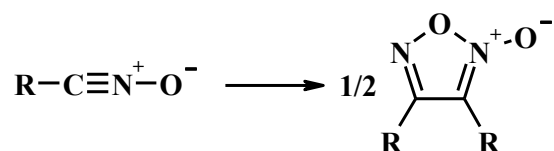


Schemat 3. Otrzymywanie tlenków nitryli z: oksymów (ścieżka - **a**), chlorków oksymoilowych (ścieżka - **b**), nitroalkanów (ścieżka - **c**).

Pierwsza z nich to metoda jednoetapowa, bezpośrednio z oksymu (ścieżka - **a**, schemat 3). W reakcji utleniania uzyskiwany jest *N*-tlenek nitrylu, przy czym jako utleniacze stosowane są między innymi: tlenek manganu(IV) [26], Magtrieve™ (tlenek chromu(IV), CrO₂) [27], bromian sodu(I) (generowany z Br₂ i NaOH) [28], związki poliwalencyjnego jodu, np.: [bis(trifluoroacetoksy)jodo]benzen (PIFA, PhI(OCOCF₃)₂) [11, 29, 30], jodan potasu (KIO₃) [31], [hydroksy(tosyloksy)jodo]benzen (reagent Koser'a, HTIB, PhI(OH)OTs) [32] czy popularny w ostatnim czasie dioctan jodobenzenu (PIDA, PhI(OAc)₂) [12, 33 - 36]. W metodzie dwuetapowej (ścieżka - **b**, schemat 3), w pierwszej kolejności otrzymywany jest chlorek oksymoilowy w wyniku chlorowania oksymu, najczęściej prowadzonego przy użyciu

NCS [37], a także innych czynników chlorujących, np.: chloranu sodu(I) [38] czy układu mononadsiarczan potasu (potrójna sól $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, znana pod nazwą handlową Oxone) i chlorku sodu (NaCl) [39]. Tlenek nitrylu uzyskiwany jest także bez dalszego oczyszczania z produktu pośredniego (ścieżka - **b**, schemat 3), poprzez eliminację HCl za pomocą zasady np.: trietyloaminy, pirydyny czy węgla lub alkalicznego wodorotlenku [3, 22, 23, 38, 40 - 43]. Metoda ta wykorzystywana jest zarówno do syntezy mało stabilnych tlenków nitryli, które generowane są *in situ* z chlorków oksymoilowych w obecności dipolarofila, jak i do otrzymywania stabilnych tlenków, które po wyizolowaniu z mieszaniny reakcyjnej mogą być przechowywane przez dłuższy okres czasu. Na uwagę zasługuje, także metoda Hoshino i Mukaiyama, w której działając fenyloizocyjanianem w obecności katalitycznej ilości zasady tj. trietyloaminy na pierwszorzędowe nitroalkany, w reakcji dehydratacji uzyskuje się tlenki (ścieżka - **c**, schemat 3) [44, 45]. Jednakże główną wadą tej ścieżki syntetycznej jest powstawanie produktu ubocznego - difenyłomocznika, który trudno usuwa się z mieszaniny poreakcyjnej.

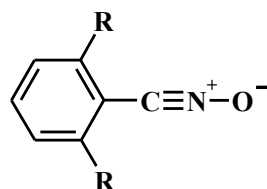
Niezwykle istotnym zagadnieniem jest trwałość tlenków nitryli, która definiowana jest jako „specyficzny” czas (mierzony w temperaturze 18°C) po upływie, którego stwierdza się całkowitą dimeryzację połowy tlenku do furoksanu (schemat 4) [22, 23, 25, 46, 47].



R = alkil, aryl

Schemat 4. Dimeryzacja tlenku nitrylu do furoksanu [22, 23, 25, 46 - 49].

Na przełomie lat 60. i 70. ubiegłego stulecia Grundmann zasugerował, że trwałe są pochodne tlenków benzonitryli, w których grupa CNO jest otoczona poprzez podstawniki skutecznie blokujące spontaniczną dimeryzację tlenków do pochodnych furoksanu [23, 28, 47 - 49]. Za wyjątkowo trwałe uważał, tlenki z podstawnikami alkilowymi, alkoksylowymi oraz atomami chloru, oczywiście w pozycji *o,o'* w stosunku do grupy CNO, co pokazano na schemacie 5.

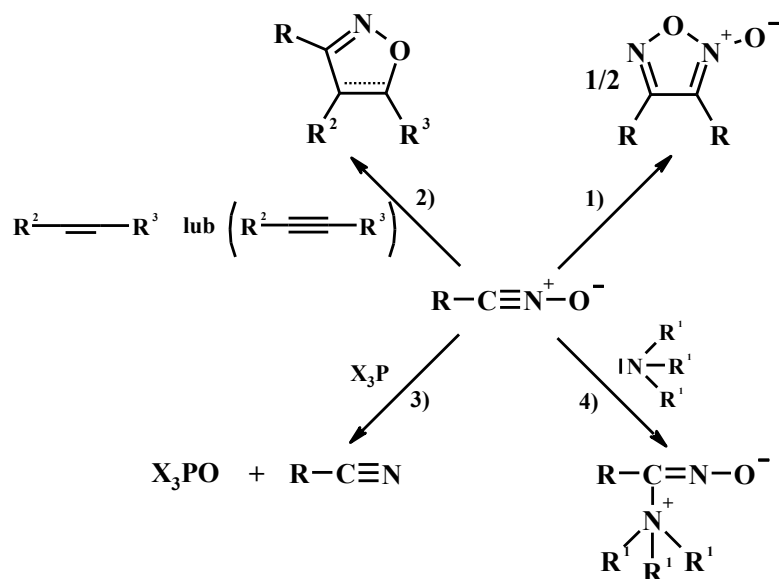


$R = \text{Me, MeO, Cl}$

Schemat 5. Ogólna struktura chemiczna osłoniętego sterycznie tlenku benzonitrylu.

Należy zauważyć, że to Grundmann wprowadził do literatury termin tlenki osłonięte sterycznie bądź zatłoczone sterycznie. Dalsze badania wykazały, że za stabilne można uznać, także tlenki benzonitryli z podstawnikami w pozycji *para* względem grupy CNO. Na trwałość tlenków nitryli decydujący wpływ mają podstawniki, zarówno elektrono-donorowe, jak i elektrono-akceptorowe zlokalizowane w pierścieniu aromatycznym, które stabilizują bądź destabilizują tlenek nitrylu [22, 28, 47].

W porównaniu z aromatycznymi tlenkami nitryli, tlenki alifatyczne są niestabilne, a nawet wybuchowe, za wyjątkiem tych z dużą zawadą steryczną, np.: tlenek trifenylaoetonitrylu, tlenek di(*tert*-butylo)acetonitrylu, tlenek trimetyloacetonitrylu (w ciągu 7 dni, w temperaturze pokojowej całkowicie dimeryzuje) [22, 23, 50]. Z tego względu w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej stosowane są praktycznie, wyłącznie pochodne tlenku benzonitrylu, przeważnie: tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu, tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu czy 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu.

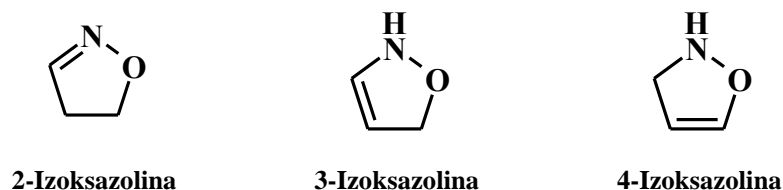


Schemat 6. Tlenki nitryli jako substraty wielu transformacji [22, 28, 51].

Oprócz wcześniej wymienionej reakcji dimeryzacji (ścieżka - **1**, schemat **6**) oraz cykloaddycji 1,3-dipolarnej do układów z wiązaniem podwójnym bądź potrójnym węgiel-węgiel (ścieżka - **2**, schemat **6**), tlenki nitryli mogą również ulegać, między innymi reakcji: redukcji do nitryli wobec trójwartościowych związków fosforu (trialkilo- lub triarylofosfiny) (ścieżka - **3**, schemat **6**) [51] czy addycji do trzeciorzędowych amin (ścieżka - **4**, schemat **6**) [22, 28].

2. 2. Izoksazoliny

Izoksazoliny (dihydroizoksazole) należą do związków heterocyklicznych, które zbudowane są z pięciocząłowego pierścienia zawierającego po jednym atomie tlenu i azotu. Można wyróżnić trzy izomeryczne formy izoksazolin: 2-izoksazolina (Δ^2 -izoksazolina, 4,5-dihydroizoksazol), 3-izoksazolina (Δ^3 -izoksazolina, 2,5-dihydroizoksazol) oraz 4-izoksazolina (Δ^4 -izoksazolina, 2,3-dihydroizoksazol), które różnią się między sobą rozmieszczeniem (pozycją) wiązania podwójnego w pierścieniu heterocyklicznym, co przedstawiono na rysunku **4** [52].



Rysunek **4**. Trzy izomeryczne formy izoksazolin [52].

Przedmiotem badań w niniejszej dysertacji są tylko 2-izoksazoliny, które dla uproszczenia w dalszej części pracy będą określane mianem izoksazoliny. W kolejnych podrozdziałach omówiono metody syntezy oraz obszary zastosowań tej grupy związków.

2. 2. 1. Metody syntezy izoksazolin

Jedna z początkowych metod otrzymywania izoksazolin ograniczała się do reakcji oksymowania związków karbonylowych zawierających w pozycji α,β wiązanie podwójne węgiel-węgiel lub zlokalizowaną w pozycji β grupę opuszczającą, które sprzyjały procesowi cyklizacji [52, 53]. Znane były i są także inne metody ich syntezy, np. reakcja nitrozowania pochodnych cyklopropanu oraz cyklopropenu [54 - 57] czy wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja oksymów (tlenków nitryli) [52, 58]. Przełomem w badaniach nad otrzymywaniem

izoksazolin, było zastosowanie do ich syntezy reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli (1,3-dipoli) do pochodnych alkenów (dipolarofilii), która stała się fundamentalną, a zarazem najbardziej uniwersalną i najczęściej stosowaną metodą otrzymywania tych układów heterocyklicznych [1 - 6, 8, 52, 59].

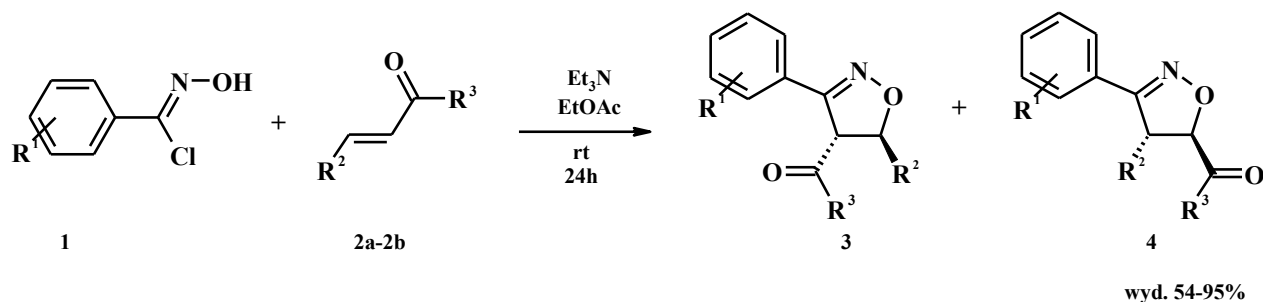
W niniejszej pracy przedstawiono metody otrzymywania izoksazolin, według podziału na reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej: międzymolekularne zachodzące bez obecności katalizatora, międzymolekularne zachodzące przy współudziale układu katalitycznego (kwasu Lewisa) oraz wewnątrz-molekularne. Omówiono również w niewielkim stopniu inne metody syntezy izoksazolin bez udziału reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, które stanowią ciekawą alternatywę dla klasycznej reakcji cykloaddycji i są w dalszym ciągu bardzo intensywnie rozwijane.

2. 2. 1. 1. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji międzymolekularnej

W literaturze opisano wiele przykładów otrzymywania pochodnych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli (1,3-dipoli) do różnych dipolarofilii. Co ważne, rolę dipolarofila mogą pełnić proste układy winylowe, allylowe, 1-propenylowe jak i rozbudowane, acykliczne oraz cykliczne pochodne alkenów z różnymi ugrupowaniami funkcyjnymi zlokalizowanymi blisko wiązania podwójnego węgiel-węgiel [1 - 6, 8, 45], a nawet nanorurki [6], fulereny [11 - 13] czy grafen [14]. To właśnie grupy funkcyjne, ich właściwości donorowo-akceptorowe oraz efekty steryczne, w dużym stopniu mają wpływ na regio- oraz stereochemię produktu końcowego. Reakcje mogą być prowadzone w różnych warunkach, tj.: w niskiej bądź wysokiej temperaturze, przy zastosowaniu powszechnie znanych rozpuszczalników, np.: w chlorku metylenu, chloroformie, a nawet w wodzie [60 - 62] lub w cieczach jonowych [63], w polu promieniowania mikrofalowego [64 - 66] czy z zastosowaniem ultradźwięków [8, 64, 67, 68]. Niewątpliwą zaletą procesu jest możliwość otrzymywania podstawionych pochodnych izoksazolin, które często znajdują zastosowanie jako substraty do dalszych syntez, a także w medycynie. Z uwagi na swoje własności biologiczne mogą być potencjalnymi lekami wobec szerokiego spektrum mikroorganizmów, pasożytów czy też komórek nowotworowych. W niniejszym podrozdziale zaprezentowano tylko wybrane przykłady syntezy izoksazolin, które wydały się ciekawe z punktu widzenia prowadzonych w niniejszej dysertacji badań.

Weidner-Wells oraz współpracownicy przedstawili reakcję cykloaddycji mało stabilnych tlenków nitryli generowanych *in situ* z chlorków oksymoilowych (**1**), przy użyciu

trietyloaminy do pochodnych kwasu cynamonowego (**2a**; $R^2 = \text{Ph}$) oraz akrylowego (**2b**; $R^2 = \text{H}$) - schemat 7 [69].



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-MeO}, 3\text{-NO}_2$

2a: $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{MeO}, \text{Et}_2\text{N}, \text{PhNH}, (4\text{-MeO})\text{PhNH}, (4\text{-NO}_2)\text{PhNH}, \text{NH}_2, \text{Me}_2\text{N}, (c\text{-C}_5\text{H}_9)\text{NH}$

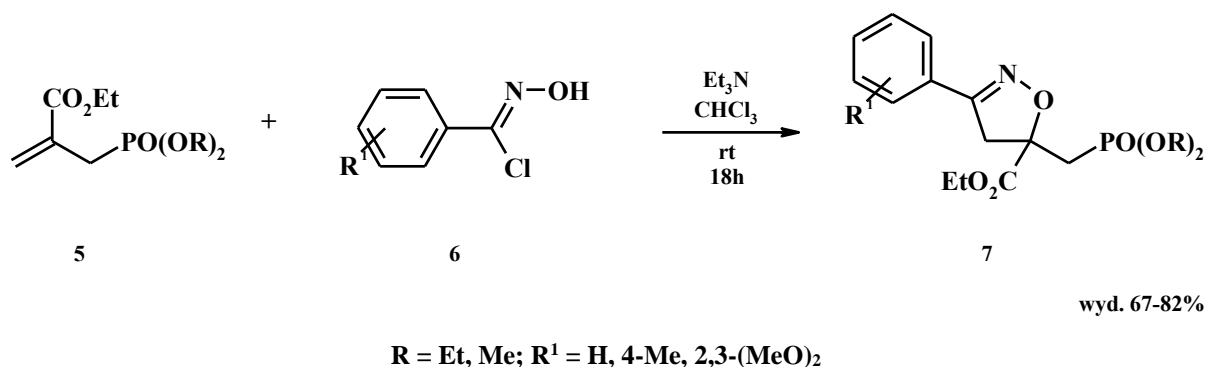
2b: $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{MeO}, \text{Et}_2\text{N}, \text{NH}_2, (c\text{-C}_5\text{H}_9)\text{NH}$

Schemat 7. Reakcja cykloaddycji tlenków nitryli generowanych *in situ* do pochodnych kwasu cynamonowego (**2a**; $R^2 = \text{Ph}$) oraz akrylowego (**2b**; $R^2 = \text{H}$) [69].

Regioselektywność reakcji, w której jako dipolarofile zastosowano pochodne kwasu cynamonowego (**2a**, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{MeO}, \text{Et}_2\text{N}$) była całkowicie niezależna od natury podstawnika R^1 ($R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-MeO}, 3\text{-NO}_2$) zlokalizowanego w pierścieniu fenyłowym wygenerowanego tlenku nitrylu. Potwierdziły to wyniki uzyskane w reakcji cynamonianu metylu (**2a**, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{MeO}$) z tlenkiem benzonitrylu ($R^1 = \text{H}$), gdzie z wyraźną przewagą otrzymano 5-fenyłpodstawioną izoksazolinę (**3**), a stosunek regioizomerów **3** : **4** wynosił 80 : 20 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{MeO}$), podobnie dla tlenku 3-nitrobenzonitrylu ($R^1 = 3\text{-NO}_2$) - stosunek regioizomerów **3** : **4** był równy 82 : 18 ($R^1 = 3\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{MeO}$) [69]. Zmiana dipolarofila, na *N,N*-dietylocynamonoamid (**2a**, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}_2\text{N}$) przy zastosowaniu identycznych tlenków nitryli, tj. tlenku benzonitrylu (**1**, $R^1 = \text{H}$) oraz tlenku 3-nitrobenzonitrylu ($R^1 = 3\text{-NO}_2$), spowodowała odwrócenie regioselektywności cykloaddycji. Jako produkty dominujące uzyskano 4-fenyłpodstawione izoksazoliny (**4**), a stosunek regioizomerów **3** : **4** wynosił odpowiednio: 28 : 72 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}_2\text{N}$) oraz 29 : 71 ($R^1 = 3\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}_2\text{N}$) [69]. Wydaje się ciekawe że, jeżeli w reakcji jako dipolarofile wykorzystano pochodne kwasu cynamonowego, będące drugorzędowymi amidami z dużą zawadą steryczną (**2a**, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{PhNH}, (4\text{-MeO})\text{PhNH}, (4\text{-NO}_2)\text{PhNH}$), to produkty reakcji otrzymywano jako praktycznie równomolową mieszaninę obu izomerów - **3** oraz **4**. Z kolei zastosowanie drugorzędowych amidów cyklopentylowych (**2a**, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 =$

NH(*c*-C₅H₉)) oraz amin pierwszorzędowych (**2a**, R² = Ph, R³ = NH₂) prowadziło do uzyskania ze znaczącą przewagą 5-fenylopodstawionych izoksazolin (**3**), identycznie jak dla cynamonianu metylu (**2a**, R² = Ph, R³ = OMe). Na przykład w reakcji tlenku benzonitrylu (**1**, R¹ = H) z pochodną kwasu cynamonowego, a mianowicie drugorzędowym amidem cyklopentylowym (**2a**; R² = Ph, R³ = NH(*c*-C₅H₉)), otrzymywano w przewadze 5-fenylopodstawioną izoksazolinę (**3**) - stosunek izomerów **3** : **4** wynosił 74 : 26 [69]. Podobnie, w reakcji krotonianu metylu (**2b**, R² = Me, R³ = MeO) oraz pochodnej kwasu krotonowego - drugorzędowego amidu cyklopentylowego (**2b**, R² = Me, R³ = NH(*c*-C₅H₉)) z tlenkiem 4-chlorobenzonitrylu (R¹ = 4-Cl) uzyskiwano z przewagą 5-metylopodstawione izoksazoliny - stosunek izomerów **3** : **4** wynosił odpowiednio: 66 : 34 (R¹ = 4-Cl, R² = Me, R³ = MeO) oraz 60 : 40 (R¹ = 4-Cl, R² = Me, R³ = NH(*c*-C₅H₉)) [69]. Zatem wpływ na regioselektywność reakcji mają efekty steryczne podstawników zlokalizowanych w pobliżu wiązania podwójnego węgiel-węgiel dipolarofila. Oddziaływanie steryczne pomiędzy grupą fenyłową tlenku nitrylu, a grupami amidowymi czy estrowymi pochodnych kwasu cynamonowego (**2a**) oraz krotonowego (**2b**) w stanie przejściowym, co potwierdziły obliczenia wykonane przez Autorów pracy [69]. Produkty reakcji uzyskiwano z wydajnością od 54% do 95%.

Abdelli i współpracownicy przedstawili cykloaddykcję tlenków benzonitryli generowanych *in situ* z chlorków oksymoilowych (**6**) wobec trietyloaminy do pochodnych allilofosfonianów (**5**) - schemat **8** [70]. Reakcję prowadzono w chloroformie, w temperaturze pokojowej przez 18 godzin.

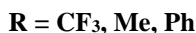
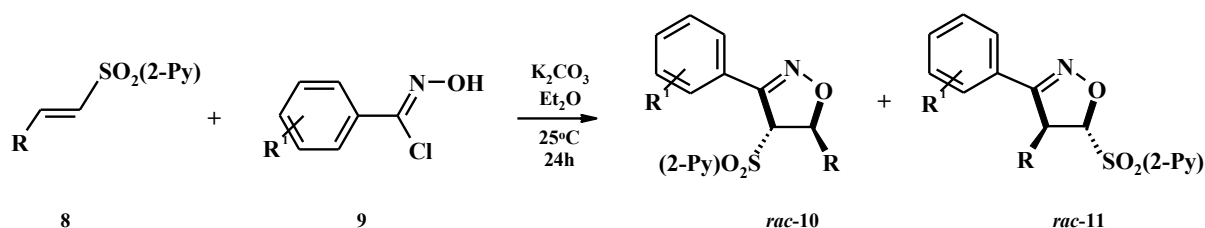


Schemat **8**. Cykloaddykcja tlenków benzonitryli generowanych *in situ* do pochodnych allilofosfonianów (**5**) [70].

Jako produkty regioselektywnie otrzymywano 5-podstawione izoksazoliny z wydajnością wynoszącą od 67% do 82%. W tym wypadku poprzez efekty steryczne można wyjaśnić

zaobserwowaną regioselektywność cykloaddycji. Powstawanie izomerów 4-podstawionych izoksazolin nie jest faworyzowane ze względu na zawadę steryczną pomiędzy arylovym fragmentem tlenku nitrylu, a grupami fosfonianowo-etoksykarbonyłowymi dipolarofila (**5**). Zasadniczą zaletą tej syntezy jest możliwość otrzymania 5-podstawionych izoksazolin zawierających czwartorzędowy atom węgla w pozycji C5 pierścienia izoksazolinowego z wykorzystaniem allilofosfonianów w łagodnych warunkach procesu (chloroform, temperatura pokojowa, 18 godzin).

W kolejnej pracy opisano reakcję cykloaddycji podstawionych tlenków benzonitryli generowanych *in situ* z odpowiednich chlorków oksymoilowych (**9**) przy użyciu węglanu(IV) potasu do winylowych pochodnych sulfonu (**8**) - schemat 9 [71].

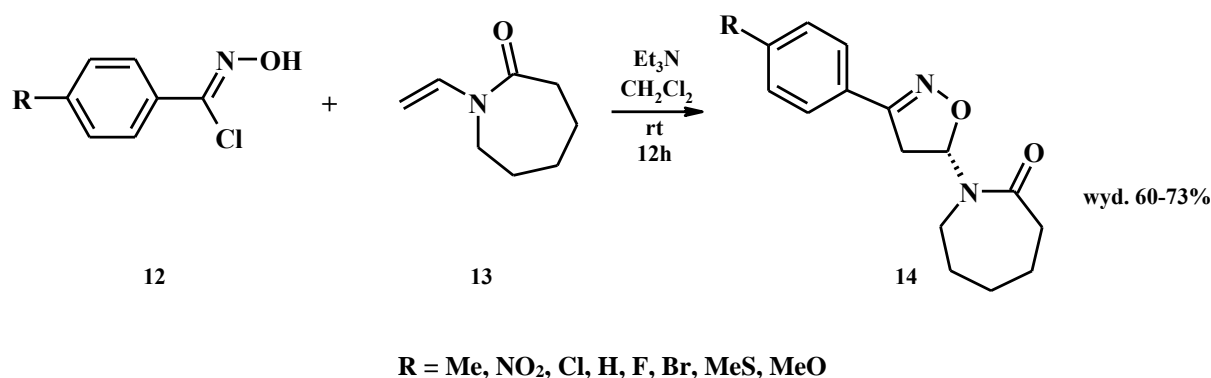


Schemat 9. Reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej podstawionych aromatycznych tlenków nitryli generowanych *in situ* do winylowych pochodnych sulfonu (**8**) [71].

Warunki w jakich przeprowadzono reakcję podano na schemacie 9. Badacze w reakcji podstawionych tlenków benzonitryli generowanych *in situ* do β -trifluorometylowinyłowej pochodnej sulfon (**8**, $R = CF_3$) otrzymywali z wysoką regioselektywnością racemiczne 5-trifluorometyloizoksazoliny (*rac*-**10**), z wydajnością od 48% do 85%. Na regioselektywność tej reakcji nie miały wpływu właściwości donorowo-akceptorowe podstawników zlokalizowanych w pierścieniu fenyłowym wygenerowanych tlenków nitryli (1,3-dipoli), stosunek regioizomerów *rac*-**10** : *rac*-**11** mieścił się w zakresie od 90 : 10 do 99 : 1 [71]. Natomiast ich właściwości donorowo-akceptorowe rzutowały na wydajność produktu końcowego (*rac*-**10**). W przypadku tlenków nitryli z podstawnikami elektrondonorowymi ($R^1 = Me$ oraz MeO) uzyskiwano 5-trifluorometyloizoksazoliny (*rac*-**10**) z wyraźnie wyższą wydajnością mieszczącą się w zakresie od 80% do 83%, niż z podstawnikami elektronoakceptorowymi ($R^1 = COOMe$ oraz NO_2) - wydajność od 48% do

74% [71]. Autorzy pracy wykonali również reakcję cykloaddycji tlenku benzonitrylu ($R^1 = H$) generowanego *in situ* do winylowych pochodnych sulfonu (**8**, $R = CF_3$, Me oraz Ph). Co ważne badania te wykazały, że zmiana grupy funkcyjnej w układzie winylowym pochodnych sulfonu (**8**) z grupy trifluorometylowej (**8**, $R = CF_3$) na grupę metylową (**8**, $R = Me$) czy fenyłową (**8**, $R = Ph$) wpływa na regioselektywność cykloaddycji oraz wydajność 5-podstawionych izoksazolin (**rac-10**). Dla wyżej wymienionych układów winylowych (**8**), stosunek otrzymanych regioizomerów **rac-10** : **rac-11** wynosił odpowiednio: 95 : 5, 83 : 17 oraz 87 : 1. Z kolei produkty reakcji cykloaddycji uzyskano z następującą wydajnością: 84% (**rac-10**, $R = CF_3$, $R^1 = H$), 48% (**rac-10**, $R = Me$, $R^1 = H$), oraz 50% (**rac-10**, $R = Ph$, $R^1 = H$) [71]. Jak widać, regioselektywność reakcji uzależniona była od rodzaju grupy funkcyjnej zlokalizowanej obok wiązania podwójnego węgiel-węgiel w układzie winylowym. Niezależnie od rodzaju grup funkcyjnych w układzie winylowym oraz właściwości donorowo-akceptorowych podstawników obecnych w pierścieniu fenyłowym tlenków nitryli generowanych *in situ* otrzymywane były 5-podstawione izoksazoliny (**rac-10**) z bardzo wysoką diastereoselektywnością ($dr > 99 : 1$) [71].

Sağirli i Dürüst przedstawili cykloaddycję aromatycznych tlenków nitryli generowanych *in situ* z chlorków oksymoiloowych (**12**) wobec trietyloaminy do *N*-winylokaprolaktamu (**13**) - schemat 10 [72].



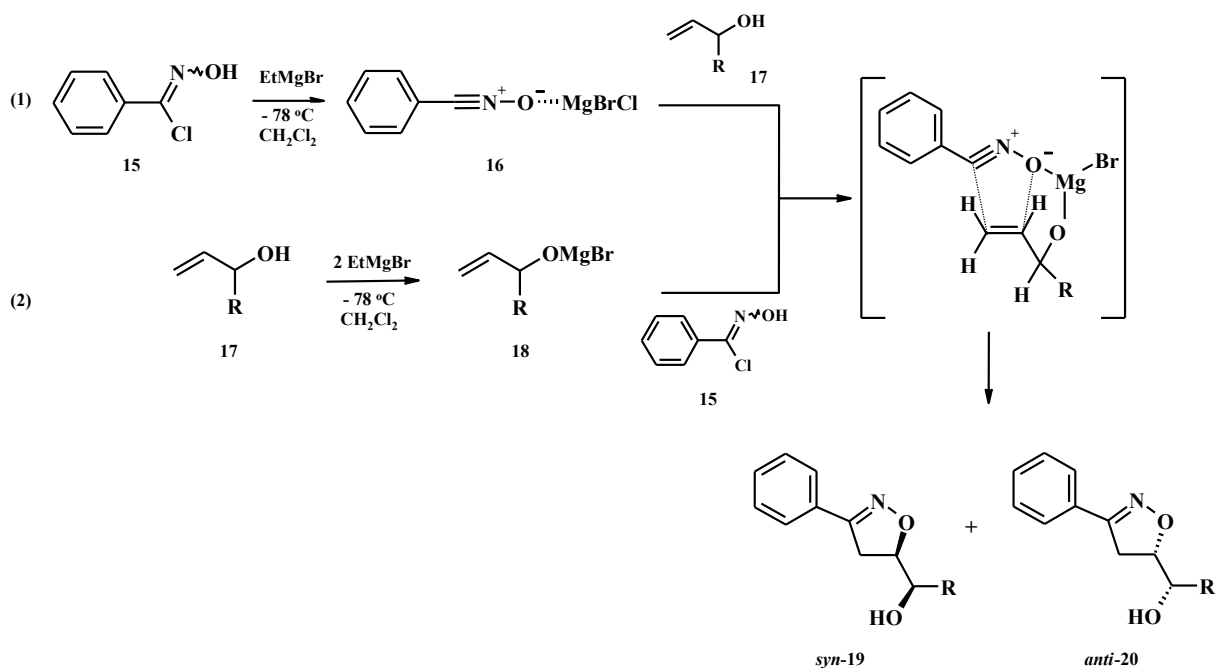
Schemat 10. Cykloaddycja aromatycznych tlenków nitryli generowanych *in situ* do *N*-winylokaprolaktamu (**13**) [72].

W reakcji tlenków *para* podstawionych benzonitryli generowanych *in situ* do *N*-winylokaprolaktamu (**13**) otrzymywano regioselektywnie wyłącznie 5-*N*-podstawione izoksazoliny (**14**) z wydajnością od 60% do 73% [72].

2. 2. 1. 2. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji międzymolekularnej z udziałem katalizatorów - wpływ kwasów Lewisa na regio- i stereoselektywność

Asymetryczne reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej z zastosowaniem katalizatorów, cieszą się coraz większym zainteresowaniem, ze względu na możliwość otrzymywania enancjomerycznie czystych związków heterocyklicznych, co jest szczególnie ważne w syntezie nowych, potencjalnych farmaceutyków. Katalizator ma dość istotny wpływ na regio- oraz stereoselektywność reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do dipolarofili [1, 3, 24, 73 - 76]. Katalizatorami są kwasy Lewisa oparte na związkach magnezu [77 - 80], cynku [81, 82], niklu [76, 83 - 85], rutenu [86] oraz iterbu [87], którym obecnie, często towarzyszą chiralne, rozbudowane ligandy. Jednak wybór metalu kompleksującego (chelatuującego) nie jest prosty z dwóch przyczyn. Po pierwsze metal ten musi odpowiednio silnie koordynować zarówno tlenek nitrylu jak i dipolarofil. Po drugie nie może jednocześnie tworzyć zbyt mocnego wiązania z jednym z substratów, tym samym nie może pełnić roli inhibitora. Dość ważnym utrudnieniem jest także trwałość tlenków nitryli, które w większości przypadków muszą być generowane *in situ* z chlorków oksymoilowych, zazwyczaj przy użyciu mocnej zasady, np. trietyloaminy, która niestety może zakłócać działanie układu katalitycznego. Ponadto tlenki nitryli są silnymi zasadami Lewisa (poprzez obecność silnie donorowego atomu tlenu), a więc są zdolne do kompleksowania kwasów Lewisa, czego efektem jest dezaktywacja katalizatora i brak oczekiwanego efektu katalitycznego [78]. Również, kwas Lewisa pełni rolę aktywatora dipolarofilii z deficytem elektronowym.

Pierwszy raz Kanemasa wykorzystał kwas Lewisa, tj. bromek etylomagnezowy do kontroli stereochemicznej reakcji cykloaddycji tlenków nitryli do alkoholi allilowych [77, 78]. Tlenek nitrylu generowano *in situ* z chlorku oksymoilowego (**15**) przy użyciu związku Grignarda (reakcja - **1**), bądź za pomocą alkoholu magnezu (**18**) w niskiej temperaturze (reakcja - **2**), stosując jako rozpuszczalnik chlorek metylenu (schemat **11**) [78]. W stanie przejściowym jon magnezu poprzez koordynację tlenu benzonitrylu oraz alkoholu allilowego, wymuszał orientację przestrzenną powstającego produktu reakcji cykloaddycji, co przedstawiono na schemacie **11**.

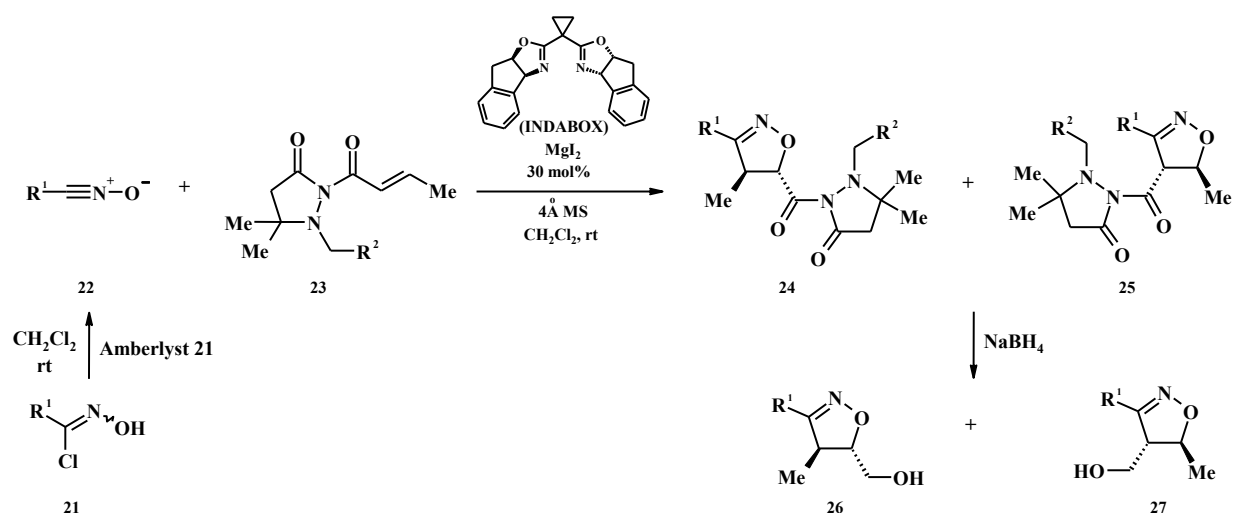


Schemat 11. Diastereoselektywna cykloaddycja tlenku benzonitrylu do alkoholi allilowych [78].

W wyniku reakcji kompleksu tlenek benzonitrylu - MgBrCl (**16**) z alkoholem allilowym (**17**, R = Me, Ph), otrzymywano mieszaninę diastereoizomerów *syn*-**19** : *anti*-**20**, tylko dla 1-penten-3-olu (**17**, R = Et) uzyskano produkt z wysokim nadmiarem diastereoizomeru *syn*-**19** (stosunek *syn*-**19** : *anti*-**20** = 95 : 5) (reakcja - 1, schemat 11). Natomiast w bezpośredniej reakcji alkoholanu magnezu (**18**, R = Et, Me, Ph) z wygenerowanym tlenkiem benzonitrylu uzyskiwano produkty cykloaddycji z wysoką *syn*-selektywnością (np. dla R = Et, stosunek diastereoizomerów *syn*-**19** : *anti*-**20** = >99/1) oraz z bardzo dobrą wydajnością powyżej 92% (reakcja - 2, schemat 11). Z kolei jak tlenek benzonitrylu generowano *in situ* przy użyciu trietyloaminy z chlorku benzoooksymoilowego (**15**), to produkt reakcji cykloaddycji otrzymywano jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów *syn*-**19** oraz *anti*-**20**.

Ponadto, bromek etylomagnezowy (kwas Lewisa) wykorzystał Kanemase w innych diastereoselektywnych reakcjach cykloaddycji [77, 78]. Został on również zastosowany przez Bode i Carreira w opracowanych przez nich wieloetapowych syntezach prowadzących do otrzymania syntetycznego Eptilonu A i B [88, 89].

Sibi i współpracownicy przedstawili reakcję cykloaddycji tlenków nitryli charakteryzujących się zróżnicowaną trwałością z α,β -nienasyconymi związkami karbonyłowymi wykazującymi deficyt elektronowy. Stereochemię tej reakcji kontrolowano poprzez zastosowanie chiralnego kwasu Lewisa uzyskanego w wyniku połączenia jodku magnezu(II) z chiralnym ligandem (INDABOX) [79]. W związku z tym, w reakcji stabilnego tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**22**, $R^1 = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$) do α,β -nienasyconych związków karbonylowych (**23**, $R^2 = \text{Me, Ph, 1-naftyl}$) wobec chiralnego kwasu Lewisa MgI_2 -INDABOX (30 mol%) prowadzonej w temperaturze pokojowej, w chlorku metylenu uzyskiwano C-addukty z grupą amidową (**24 i 25**). Następnie redukowano je poprzez użycie NaBH_4 do pochodnych alkoholi (**26 i 27**), aby w pełni określić stereo- i regiochemię produktów końcowych cykloaddycji, co przedstawiono na schemacie **12**.



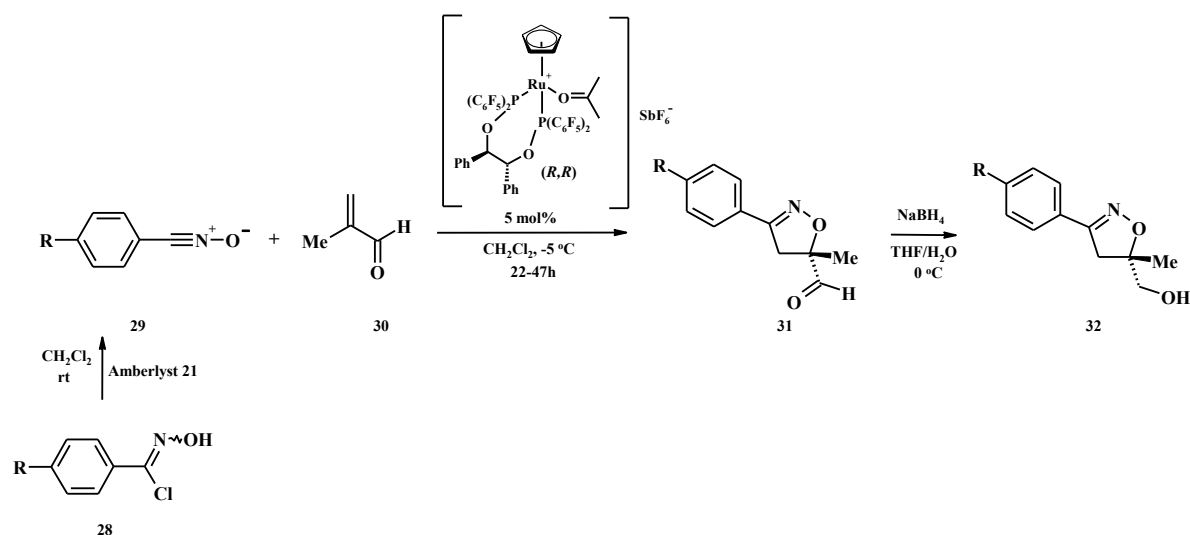
Schemat **12**. Katalizowana przez kompleks magnezu z chiralnym ligandem diastereoselektywna i enancjoselektywna cykloaddycja tlenków nitryli do α,β -nienasyconych związków karbonylowych [79].

Produktami tej reakcji były C-addukty (**24 i 25**) z wysoką regioselektywnością (stosunek regioizomerów **24** : **25** wynosił 99 : 1) oraz enancjoselektywnością (dla $R^2 = \text{Me}$ nadmiar enancjomeryczny wynosił 95%, natomiast dla $R^2 = \text{Ph}$ oraz 1-naftyl wynosił 99%). Dalsze badania przeprowadzone przez Autorów pracy wykazały, że budowa, w tym wielkość

zawady sterycznej liganda połączonego z jodkiem magnezu(II), a także rodzaj stosowanego kwasu Lewisa ($\text{Mg}(\text{SbF}_6)_2$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ czy $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) mają zasadniczy wpływ na regioselektywne uzyskiwanie C-adduktów (**24** i **25**).

W celu wyeliminowania problemu koordynacji kwasu Lewisa poprzez aminy, których stosowanie było konieczne w celu generowania tlenków nitryli, opracowano nową metodę syntezy niestabilnych tlenków nitryli ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, 2- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , *t*-Bu, *i*-Bu). Tlenki te uzyskiwano z chlorków oksymoiloowych z wykorzystaniem jako zasady żywicy Amberlyst 21, a reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, w chlorku metylenu [79]. W reakcji aromatycznych tlenków nitryli (**22**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, 2- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4) z dipolarofilem (**23**, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) przy udziale chiralnego kompleksu kwasu Lewisa MgI_2 -INDABOX (30 mol%), otrzymywano regioselektywnie C-addukty (**24** i **25**) (stosunek regioizomerów **24** : **25** wynosił 99 : 1) z enancjoselektywnością powyżej 87% oraz bardzo dobrą wydajnością od 70% do 78%) (schemat **12**). Natomiast stosując tlenki alifatyczne (**22**, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, *i*-Bu) C-addukty uzyskiwano ze zróżnicowanym stosunkiem diastereoizomerów **24** : **25** wynoszącym odpowiednio 99 : 1 (dla $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$) oraz 33 : 1 (dla $\text{R}^1 = i\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$), z dobrą enancjoselektywnością powyżej 79%, ale z nieco niższą wydajnością od 44% do 63%.

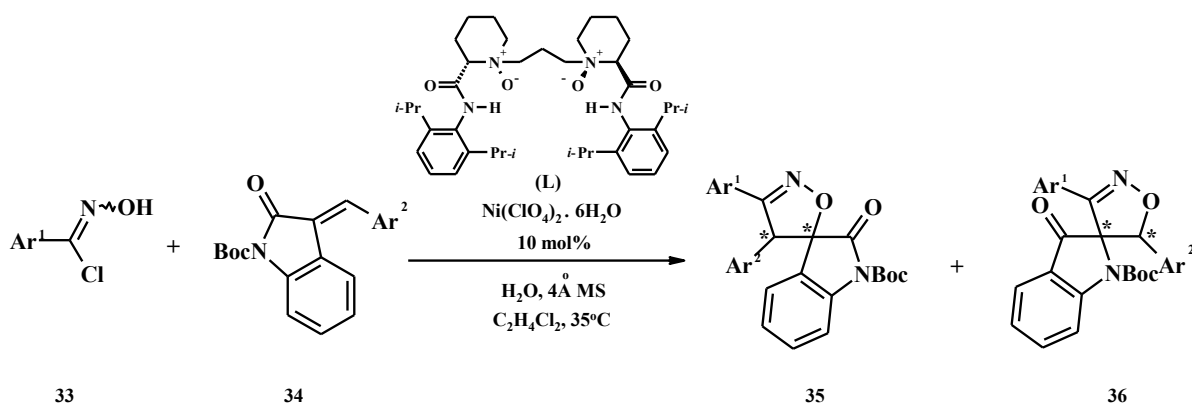
Kündig i współpracownicy opisali reakcję cykloaddycji 1,3-dipolarną katalizowaną przez chiralny kompleks rutenu - $[\text{Ru}(\text{aceton})(R,R)\text{-BIPHOP-F})\text{Cp}][\text{SbF}_6]$ [86]. Niezbędne do reakcji aromatyczne tlenki nitryli uzyskiwali z chlorków oksymoiloowych (**28**) przy użyciu żywicy Amberlyst 21, korzystając z wcześniej opisanej metody [79]. Następnie podstawione tlenki benzonitryli (**29**) powoli (w ciągu 10h) dodawano do ochłodzonego, do temperatury -5°C , roztworu metakroleiny (**30**) oraz $[\text{Ru}(\text{aceton})(R,R)\text{-BIPHOP-F})\text{Cp}][\text{SbF}_6]$ (5 mol%) w chlorku metylenu. Uzyskane w ten sposób produkty (**31**) redukowano za pomocą NaBH_4 , otrzymując chiralne 3,5-dipodstawione izoksazoliny (enancjomer o konfiguracji *S*) (**32**), jak przedstawiono to na schemacie **13**.



Schemat 13. Asymetryczna cykloaddycja podstawionych tlenków benzonitryli do metakroleiny [86].

Interesującym faktem jest, że jeżeli badacze używali tlenków benzonitryli z podstawnikami elektrono-akceptorowymi (**29**, R = F, Cl, CF₃) to wówczas otrzymywali chiralne produkty reakcji (**32**) z wyższą enancjoselektywnością (ee. = 74-76%), niż w przypadku tlenków benzonitryli z podstawnikami elektrono-donorowymi (**29**, R = Me, *i*-Pr, MeO, ee. = 63-66%) (schemat 13). Produkty końcowe cykloaddycji (**32**) uzyskiwali ze zróżnicowaną wydajnością mieszczącą się w zakresie od 43% do 71%, co wynikało ze spontanicznej tendencji mało stabilnych tlenków do dimeryzacji [86].

Feng i współpracownicy przedstawili asymetryczną reakcję cykloaddycji tlenków nitryli do pochodnych 3-arylideneoksindoli, katalizowaną poprzez chiralne kompleksy niklu [84]. Po przeprowadzeniu serii badań z wykorzystaniem reakcji modelowej, wytypowano najefektywniejszy układ katalityczny, który otrzymano w wyniku połączenia soli Ni(ClO₄)₂ z chiralnym ligandem (**L**), zatłoczonym sterycznie zawierającym dwie grupy 2,6-diizopropylfenylowe. Tlenki nitryli generowano *in situ* z chlorków oksymoilowych (**33**) stosując sita molekularne 4Å zamiast zasady [83]. Uzyskane tlenki nitryli reagowały z dipolarofilem (**34**) w obecności chiralnego kwasu Lewisa, i w ten sposób otrzymywano pochodne izoksazolin (**35** i **36**) co zaprezentowano na schemacie 14.



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$

$\text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-PhOC}_6\text{H}_4$

Schemat 14. Enancjoselektywna cykloaddycja podstawionych tlenków nitryli generowanych *in situ* do pochodnych 3-arylideneoksindolu wobec chiralnego kompleksu niklu [84].

W reakcji tlenku benzonitrylu ($\text{Ar}^1 = \text{Ph}$) z pochodnymi 3-arylideneoksindolu (**34**) uzyskiwano produkty z doskonałą regioselektywnością (stosunek regioizomerów **35** : **36** mieścił się w zakresie od 97 : 3 do 99 : 1), diastereoselektywnością (dr. >99%) oraz enancjoselektywnością (w zakresie od 96% do 99%). Zatem właściwości elektronowe, zawada steryczna, obecność podstawników elektrono-donorowych (**34**, $\text{Ar}^2 = \text{Me}, \text{PhO}$) lub elektrono-akceptorowych (**34**, $\text{Ar}^2 = \text{F}, \text{Cl}, \text{CF}_3$) w pierścieniu fenyłowym dipolarofila nie miały negatywnego wpływu na enancjoselektywność reakcji cykloaddycji.

Ponadto, badacze przeprowadzili reakcję cykloaddycji podstawionych tlenków nitryli z dipolarofilem (**34**, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$), w której uzyskano odpowiednio produkty z dobrą i bardzo dobrą regioselektywnością (stosunek regioizomerów **35** : **36** mieścił się w zakresie od 90 : 10 do >99 : 1) i enancjoselektywnością (w zakresie od 87% do 99%), w zależności od położenia i natury podstawnika w pierścieniu fenyłowym 1,3-dipola. Autorzy stwierdzili, że stosując 1,3-dipol z podstawnikiem elektrono-donorowym uzyskuje się względnie niższą regioselektywność w porównaniu do 1,3-dipola z podstawnikiem elektrono-akceptorowym. W obu reakcjach pochodne izoksazolin otrzymano z dobrymi wydajnościami wynoszącymi od 32% do 60% [84].

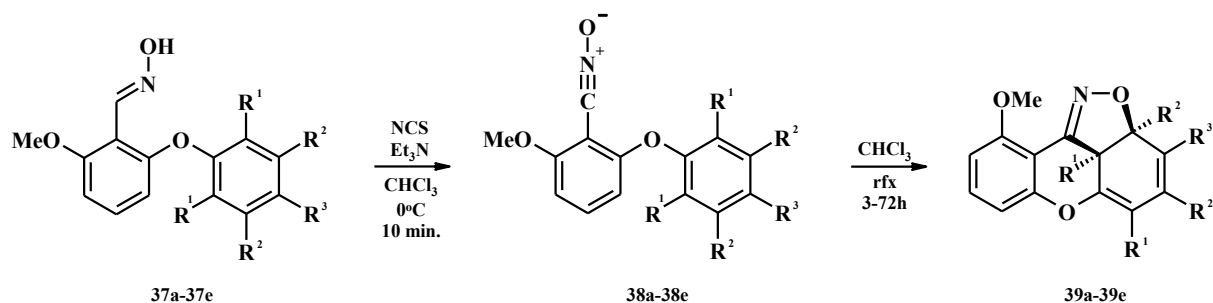
Podsumowując, kwasy Lewisa mają wpływ na selektywność reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Są to kompleksy metali zawierające często rozbudowane ligandy, które pozwalają kontrolować regio-, diastereo- oraz enancjoselektywność, co pokazano w powyżej przytoczonych przykładach. Kwasy Lewisa katalizują także reakcje cykloaddycji, gdzie

pełnią rolę aktywatorów alkenów zawierających podstawniki elektrono-akceptorowe, a więc związków wykazujących deficyt elektronowy, takich jak α,β -nienasycone związki karbonylowe.

2. 2. 1. 3. Synteza izoksazolin w reakcji cykloaddycji wewnątrzcząsteczkowej

Reakcje wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji 1,3-dipolarnej, cząsteczek posiadających fragmenty odpowiadające naturze zarówno 1,3-dipola jak i dipolarofila, wykorzystywane są w wielu syntezach policyklicznych i makrocyklicznych syntetycznych oraz naturalnych pochodnych izoksazolin [90 - 93]. Co więcej, w wielu publikacjach możemy znaleźć przykłady, iż uzyskiwane w ten sposób związki stanowią półprodukty do dalszych, wieloetapowych syntez, dzięki którym otrzymywane są rozbudowane molekuły z różnymi ugrupowaniami funkcyjnymi. Zatem, reakcja cykloaddycji wewnątrzcząsteczkowej jest jedną z ważnych i niezbędnych transformacji do uzyskania produktu docelowego.

Yonekawa i współpracownicy opisali wewnątrzcząsteczkowe reakcje cykloaddycji *N*-tlenków benzonitryli (generowanych *in situ* metodą dwuetapową) do sąsiadujących, podstawionych pierścieni benzenu, której towarzyszyła reakcja dearomatyzacji, co przedstawiono na schemacie 15 [94].



a: $R^1 = R^2 = H, R^3 = Me$; b: $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$; c: $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$;

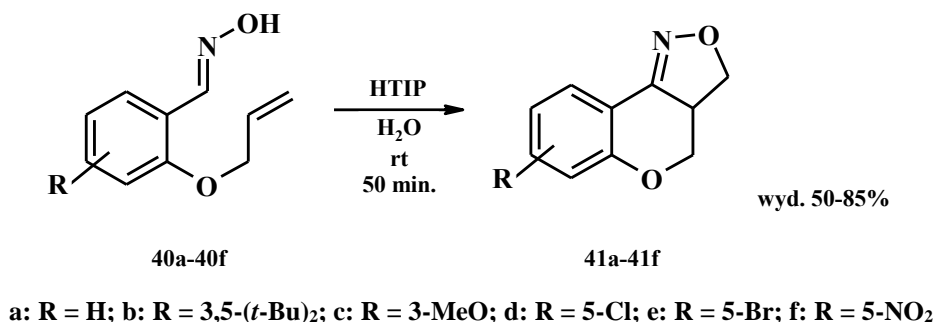
d: $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe$; e: $R^1 = R^2 = H, R^3 = COOEt$

Schemat 15. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja cykloaddycji *N*-tlenku benzonitrylu do podstawionego pierścienia benzenowego [94].

W reakcji tej regioselektywnie otrzymywano *cis* pochodne benzoizoksazolin (**39a-39e**). Efekt zawady sterycznej, wynikający z obecności podstawnika w pierścieniu benzenowym oraz rodzaju grupy funkcyjnej zlokalizowanej w pozycji R^3 miał istotny wpływ na szybkość, wydajność oraz strukturę produktu końcowego reakcji. Tym samym efekt zawady sterycznej

stanowi pewne ograniczenie przy planowaniu syntezy. Jeżeli grupa metylowa położona była w pozycji R³ (**39a**) lub R² (**39b**) to produkt uzyskiwany z wysoką wydajnością od 71 do 81%, natomiast gdy w pozycji R¹ (**39c**) wówczas otrzymywano śladowe ilości produktu. Stąd położenie tego podstawnika skutecznie utrudniało cykloaddycję tlenu benzonitrylu do sąsiedniego pierścienia benzenowego. Również, gdy podstawnik R³ był grupą elektrono-donorową (**39d**, R³ = MeO), produkt reakcji uzyskiwano z 93% wydajnością, natomiast jeśli R³ był grupą elektrono-akceptorową (**39e**, R³ = COOEt) reakcja przebiegała bardzo powoli, a powstająca pochodna izoksazoliny ulegała rozpadowi, dając zupełnie inny produkt, tj. pochodną iminofenolu. Wobec, tego właściwości donorowo-akceptorowe podstawników zlokalizowanych w pozycji R³ pierścienia benzenu są niezwykle istotne w otrzymywaniu tego typu związków.

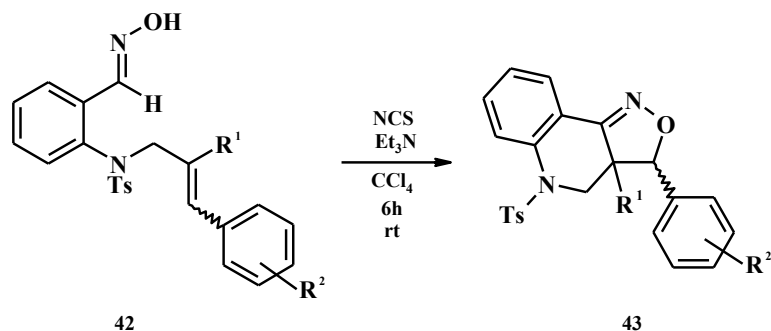
W literaturze omówiono także metodę otrzymywania tricyklicznych pochodnych izoksazolin w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji ugrupowania tlenu nitrylu do podwójnego wiązania. Reakcje prowadzono w wodzie (temperatura pokojowa, 50 min.), a jako utleniacz, do generowania tlenu nitrylu stosowano HTIB, co przedstawiono na schemacie **16** [95].



Schemat **16**. Synteza tricyklicznych pochodnych izoksazolin [95].

Zasadniczą zaletą opisanej metody jest możliwość zastosowania substratów zawierających w pierścieniu benzylovym zarówno podstawniki elektrono-donorowe (**40b**: R = 3,5-(*t*-Bu)₂; **40c**: R = 3-MeO) jak i silnie elektrono-akceptorowe (**40f**, R = 5-NO₂) [95]. Produkty otrzymywano z różną wydajnością, wynoszącą od 50% do 85%, przy czym ewidentnie wyższe wartości uzyskiwano dla produktów z podstawnikami elektrono-donorowymi. Wprowadzenie grupy funkcyjnej w bezpośrednie sąsiedztwo wiązania podwójnego węgiel-węgiel, nie wpływa znacząco na obniżenie lub podwyższenie wydajności produktu końcowego reakcji. Dlatego też, jest to jedna z najbardziej uniwersalnych, a zarazem przyjaznych dla środowiska metod syntezy pochodnych izoksazolin o tego typu strukturze.

Bakthadoss i Vinayagam w reakcji wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji, jako substraty zastosowali pochodne adduktów Baylisa-Hillmana, reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej w tetrachlorometanie przez 6 godzin. Z kolei ugrupowanie tlenku nitrylu generowali *in situ* przy użyciu znanego układu NCS/Et₃N, co przedstawiono na schemacie 17 [96].



a: *trans*-R¹ = COOMe; R² = H, 2-Me, 3,4-(MeO)₂, 3-Cl, 2,4-Cl₂ lub 4-*i*-Pr

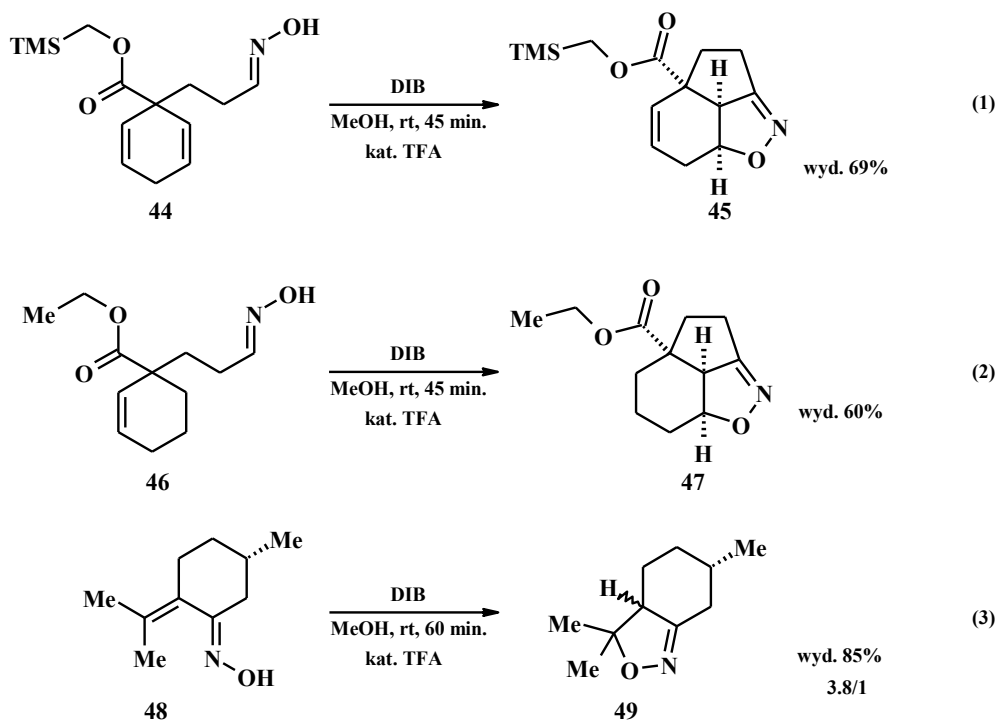
b: *cis*-R¹ = CN; R² = H, 2-Me, 3,4-(MeO)₂, 3-Cl, 2,4-Cl₂ lub 4-*i*-Pr

Schemat 17. Synteza izoksazolin z pierścieniem tetrahydrochinolinowym w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej [96].

Autorzy pracy z pochodnych adduktów Baylisa-Hillmana (**42a**) o konfiguracji *trans*, uzyskiwali regioselektywnie oraz diastereoselektywnie *trans*-podstawione izoksazoliny (**43a**). Z kolei z prekursorów (**42b**) o konfiguracji *cis* regioselektywnie otrzymali *cis*-podstawione izoksazoliny (**43b**). Właściwości akceptorowo-donorowe podstawników (R²) zlokalizowanych w pierścieniu benzeny oraz efekt zawady sterycznej nie miały wpływu na wydajność produktu końcowego. Tylko w niewielkim stopniu, na wydajność produktów końcowych rzutowała natura grupy funkcyjnej znajdującej się w sąsiedztwie wiązania podwójnego węgiel-węgiel, położonej w stosunku do pierścienia benzenowego w pozycji *trans* (grupa estrowa, R¹ = COOMe) bądź *cis* (grupa nitrylowa, R¹ = CN) prekursora. Związki cykliczne z grupą estrową otrzymywano z wyższą wydajnością wynoszącą 72-86%, niż związki z ugrupowaniem nitrylowym, których wydajność wynosiła 62-67%. Jest to jedna z pierwszych prac, w których omówiono regio- oraz stereoselektywną syntezę izoksazolin z fragmentem pierścienia chinolinowego, z wykorzystaniem adduktów Baylisa-Hillmana *via* wewnątrzcząsteczkowa cykloaddycja 1,3-dipolarna tlenku nitrylu.

Ciufolini i współpracownicy przedstawili wewnątrzcząsteczkowe cykloaddycje, strukturalnie różnych pochodnych oksymów (**44**, **46** oraz **48**), wykorzystując do generowania

tlenków nitryli DIB (dioctan jodobenzenu). Warunki przeprowadzonych reakcji podano na schemacie **18** [33].



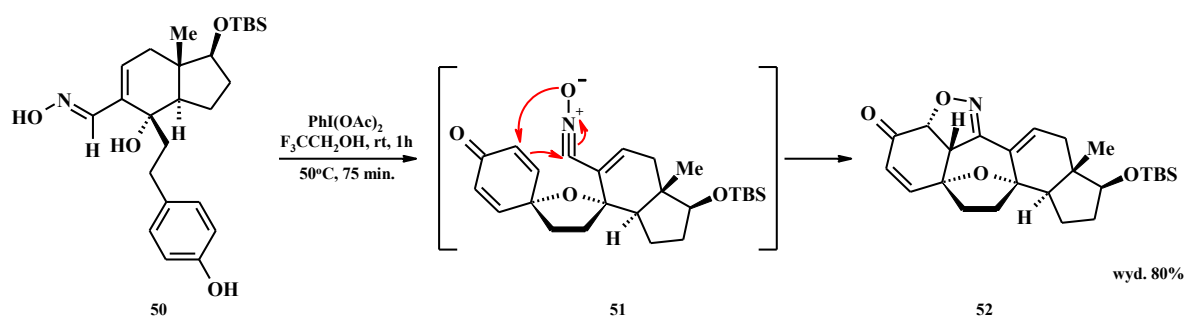
Schemat **18**. Synteza cyklicznych pochodnych izoksazolin w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej [33].

Co ciekawe, reakcje prowadzono w obecności katalitycznych ilości TFA (kwas trifluorooctowy) otrzymując produkty z wysoką diastereoselektywnością oraz bardzo dobrą wydajnością mieszczącą się w granicach od 60% do 85%.

Ponadto, w literaturze opisano różne inne przykłady otrzymywania makrocyklicznych związków będących pochodnymi izoksazolin. W syntezach tych stosowane są prekursory (z motywem CNO oraz wiązaniem podwójnym węgiel-węgiel) o różnej budowie chemicznej. Dlatego za każdym razem konieczne jest dopracowanie warunków reakcji, poprzez dobór odpowiedniej metody generowania tlenku nitrylu celem ograniczenia reakcji konkurencyjnych, którym ulegałyby pozostałe grupy funkcyjne znajdujące się w cząsteczce, wybór rozpuszczalnika, określenie temperatury oraz czasu trwania syntezy.

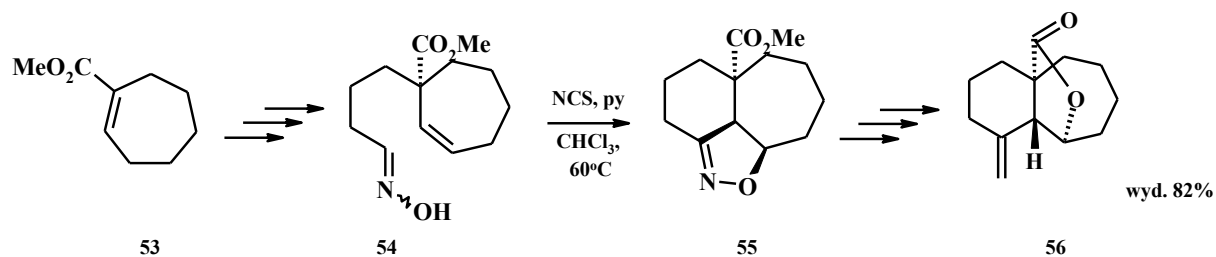
Przykładem takim może być diastereoselektywna synteza policyklicznej pochodnej izoksazolin (**52**) przebiegająca w trzech etapach. W pierwszym następuje addycja grupy OH do wiązania podwójnego w pierścieniu benzenowym fenolu, tworzy się układ spiro-eteru. W drugim następuje utlenienie grupy oksymowej do ugrupowania tlenku nitrylu. Finalnie

zachodzi wewnątrzcząsteczkowa reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej fragmentu CNO do wiązania podwójnego, co przedstawiono na schemacie 19.



Schemat 19. Synteza policyklicznej izoksazoliny w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej [97].

Otrzymywane w reakcji cykloaddycji wewnątrzcząsteczkowej izoksazoliny stanowią często substraty do dalszych, wieloetapowych syntez, dzięki którym możemy otrzymywać rozbudowane molekuly. Takim przykładem, może być 8 etapowa synteza tricyklicznej pochodnej γ -laktonu (56), gdzie w 5 etapie reakcji otrzymywana jest podstawiona izoksazolina (55) (schemat 20) [98].

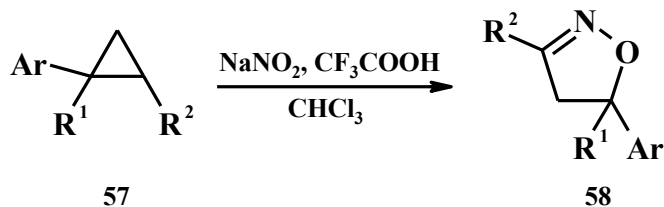


Schemat 20. Synteza tricyklicznego γ -laktonu - złożona z 8 etapów (w tym z wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej) [98].

2. 2. 1. 4. Metody syntezy izoksazolin bez udziału reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej

Jak wynika z przeprowadzonej analizy literatury, podstawione izoksazoliny można także otrzymywać za pomocą innych metod, które nie są jednak tak popularne i praktyczne jak reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Metody te są stosowane do syntezy pochodnych izoksazolin o określonej strukturze, a więc nie znajdują one raczej ogólnego zastosowania.

Jedna z nich, to znana kiedyś i wciąż stosowana reakcja nitrozowania podstawionych pochodnych arylocyklopropanu (**57**), która zachodzi przy udziale azotyny sodu w środowisku kwasu trifluorooctowego, co przedstawiono na schemacie **21** [52, 54 - 57].



Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl, fluoren-2-yl, PhCH₂, 4-*i*-PrC₆H₄

R¹ = H, Me

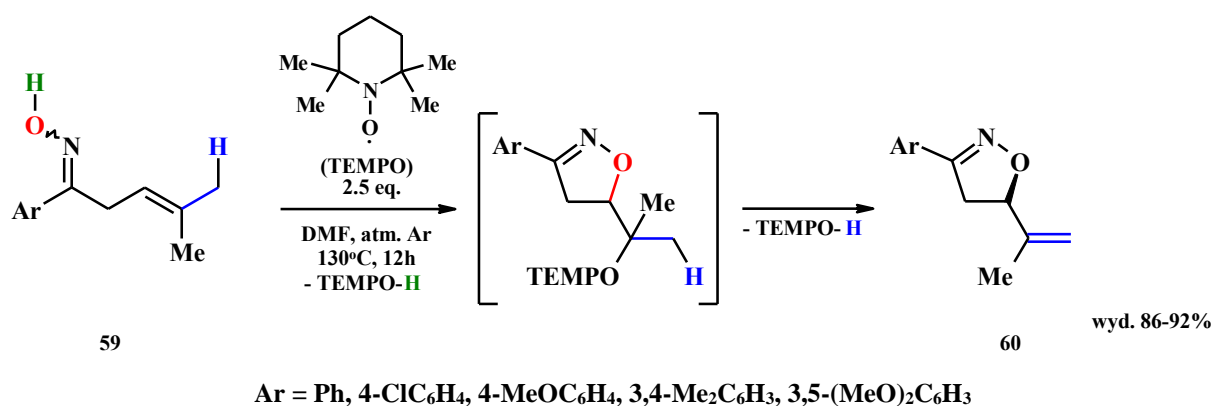
R² = H, Ph, Me, MeO

Schemat **21**. Reakcja nitrozowania pochodnych arylocyklopropanu [52, 54 - 57].

Najczęściej jako rozpuszczalnik używany jest chloroform, a reakcje prowadzi się w zakresie temperatur od -10°C do 20°C, zależnie od stosowanych pochodnych arylocyklopropanu [52, 54 - 57]. Właściwości donorowo-akceptorowe podstawników umieszczonych w pierścieniu aromatycznym, w dosyć istotny sposób wpływają na wydajność produktu końcowego. Ponadto, stosowanie tej metody wiąże się z powstawaniem niepożądanych produktów ubocznych, np. pochodnych aldehydu cynamonowego [56].

W ostatnich latach dosyć intensywnie rozwijana jest nowa metoda otrzymywania izoksazolin, mianowicie reakcja cyklizacji oksymów bez udziału reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Biorąc pod uwagę mechanizm reakcji syntezy izoksazolin z wykorzystaniem oksymów można wyróżnić trzy typy reakcji: wewnątrzcząsteczkową cyklizację inicjowaną rodnikami iminoksyłowymi oraz cyklizację międzycząsteczkową inicjowaną addycją rodnikową, a także cyklizację wewnątrzcząsteczkową nukleofilową [58].

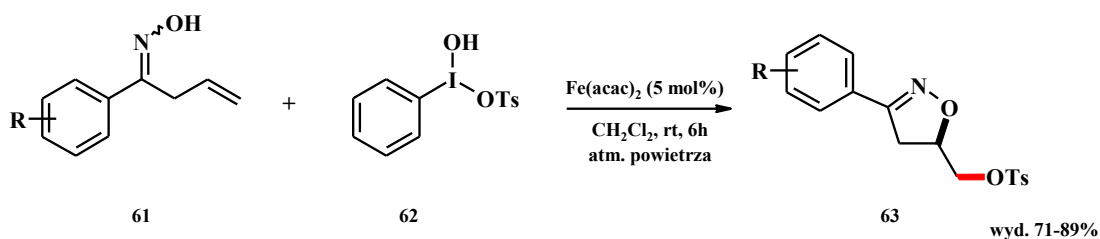
W kilku pracach omówiono syntezę izoksazolin w reakcji cyklizacji podstawionych ketooksymów zachodzącą przy użyciu, co najmniej dwukrotnego nadmiaru TEMPO (rodnik 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperydynyloksy) [99, 100]. Han i współpracownicy przedstawili proces, będący jednak reakcją tandemową: w pierwszym etapie zachodzi cyklizacja β,γ -nienasyconych ketooksymów (**59**), a w drugim eliminacja Cope β -wodoru, przy czym obie transformacje zachodzą w obecności TEMPO, co zaprezentowano na schemacie **22** [101].



Schemat 22. Cyklizacja β,γ -nienasyconych ketoksymów wobec TEMPO [101].

Jak się okazuje, TEMPO pełni w tym procesie podwójną rolę, po pierwsze jest inicjatorem rodnika iminoksylogowego, a po drugie służy jako akceptor β -wodoru, podczas eliminacji Cope. Produkty końcowe reakcji (**60**) otrzymywano z wysoką wydajnością (86-92%), niezależnie od właściwości donorowo-akceptorowych podstawników umieszczonych w pierścieniu aromatycznym ketooksymu (**59**). Pomimo intensywnie prowadzonych badań nad syntezą izoksazolin z wykorzystaniem TEMPO, w dalszym ciągu metoda ta ma kilka istotnych wad, patrząc na opisany przykład: długi czas reakcji (18h), wysoka temperatura procesu (130°C), konieczność stosowania wysokowrzącego i niezbyt przyjaznego dla otoczenia rozpuszczalnik (DMF).

Wang i współpracownicy przedstawili katalizowaną przez $\text{Fe}(\text{acac})_2$, rodnikową cyklizację β,γ -nienasyconych oksymów (**61**) z udziałem reagenta Koser'a, (**62**, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$), prowadzoną w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej przez 6 godzin (schemat 23) [102].

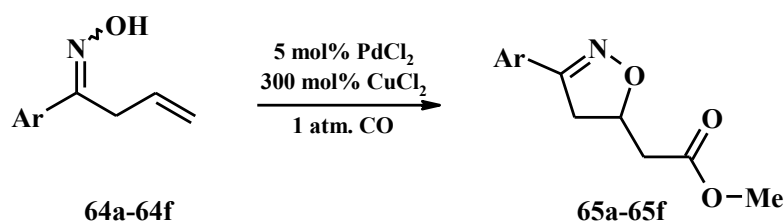


$\text{R} = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Et}, 4\text{-}i\text{-Pr}, 4\text{-}t\text{-Bu}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-CN}, 3\text{-Me}, 3\text{-MeO}, 3\text{-Cl}, 3,4\text{-Cl}_2, 3,4\text{-Me}_2$

Schemat 23. Cyklizacja β,γ -nienasyconych oksymów z udziałem reagenta Koser'a, katalizowana przez $\text{Fe}(\text{acac})_2$ [102].

Fe(acac)₂ katalizował reakcję cyklizacji poprzez rozerwania wiązania I-O w reagencie Koser'a (**62**), a następnie pełnił rolę inicjatora rodnikowej cyklizacji. W przypadku zastosowania oksymów (**61**) z podstawnikami elektrono-donorowymi (Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, MeO) w pozycji *para* pierścienia fenyłowego podstawione izoksazoliny otrzymywano z dobrą wydajnością od 73% do 78%. Natomiast w wyniku wprowadzenie podstawników halogenkowych (Cl, Br) do pierścienia fenyłowego oksymu (**61**) produkty cykloaddycji uzyskiwano z nieznacznie wyższą wydajnością od 86% do 88%. Zatem właściwości akceptorowo-donorowe podstawników zlokalizowanych w pierścieniu fenyłowym oksymu (**61**) nie wpływają znacząco na wydajność procesu. Zasadniczą zaletą tej metody jest możliwość otrzymania 3,5-dipodstawionych izoksazolin z grupą tosyłową w pozycji atomu węgla C5 pierścienia izoksazolinowego.

Kolejnym przykładem metody syntezy pochodnych izoksazolin jest reakcja cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów (**64a-64f**), zachodząca w obecności katalitycznej ilości chlorku palladu(II) (5 mol%) połączona z równoległym karbonylowaniem. Reakcję prowadzono w atmosferze tlenku węgla, pod ciśnieniem 1 atmosfery (schemat **24**) [103, 104].



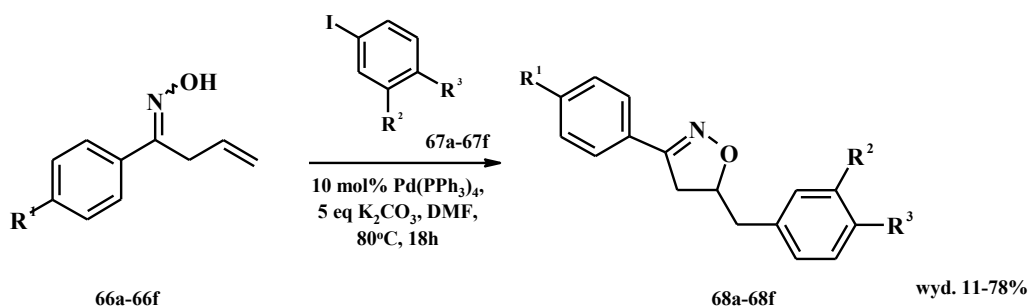
a: Ar = 4-MeC₆H₄; b: Ar = Ph; c: Ar = 4-MeOC₆H₄; d: Ar = 2-FC₆H₄; e: Ar = 3-FC₆H₄; f: Ar = 4-HOC₆H₄

Schemat **24**. Synteza 5-podstawionych izoksazolin w reakcji cyklizacji α,β -nienasyconych oksymów.

Niezbędny był duży nadmiar chlorku miedzi(II) (300 mol%), aby utlenić pallad(0), zredukowany w wyniku utworzenia pierścienia izoksazolinowego (**65a-65f**) [103, 104]. Podstawione izoksazoliny (**65a-65f**) były uzyskiwane z dosyć zróżnicowaną wydajnością wynoszącą 21-99%, wynika to z obecności w pierścieniu fenyłowym podstawników o właściwościach donorowo-akceptorowych [103, 104]. Ponadto, wprowadzenie chiralnych ligandów mono- oraz bidendatnych umożliwiała kontrolę regiochemii reakcji. Zastosowanie chiralnych ligandów bisoksazolinowych pozwalało otrzymać produkt końcowy (Ar = 4-MeC₆H₄), nawet z nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 57% oraz wydajnością wynoszącą 86% [104]. Metoda ta jest mało dogodna ponieważ, reakcja prowadzona jest

w atmosferze CO, a otrzymywane są wyłącznie 3,5-dipodstawione izoksazoliny, przy czym w pozycji 5 pierścienia heterocyklicznego zlokalizowana jest zawsze grupy metylooctanowa.

Mosher i współpracownicy przedstawili otrzymywanie 3,5-dipodstawionych izoksazolin w katalizowanym poprzez kompleks $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$, tandemie reakcji cyklizacja - sprzęganie α,β -nienasyconych oksymów (**66a-66f**) i jodków aryłu (**67a-67f**), co zaprezentowano na schemacie **25** [105].



a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; b: $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{MeO}$; c: $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$;

d: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{MeO}$, $\text{R}^3 = \text{H}$; e: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; f: $\text{R}^1 = \text{MeO}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$

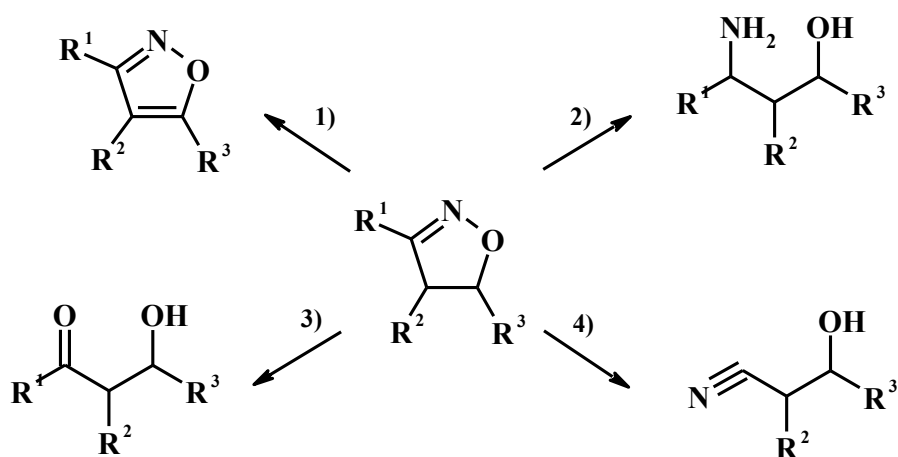
Schemat **25**. Synteza izoksazolin: katalizowana przez $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$, reakcja cyklizacji - sprzęgania α,β -nienasyconych oksymów i jodków aryłu [105].

Autorzy pracy, w oparciu o szczegółowo wyjaśniony mechanizm przeprowadzonej transformacji, sugerują iż efekty elektronowe wynikające z obecności podstawników elektrono-donorowych w pierścieniu aromatycznym obu substratów mają wpływ na wydajność produktu końcowego (**68a-68f**), co w pełni wyjaśnia uzyskane wartości (11-78%) [105]. Zaletą tej metody, biorąc pod uwagę możliwość stosowania podstawionych oksymów oraz halogenków aryłu, jest perspektywa otrzymywania wielu różnie podstawionych izoksazolin. Jednak zasadniczą wadą jest przede wszystkim: długi czas reakcji (18h), wykorzystanie wysoko wrzącego i niezbyt przyjaznego dla środowiska rozpuszczalnika (DMF) oraz dość wysoka temperatura prowadzonego procesu (80°C).

Co jakiś czas pojawiają się coraz to nowe metody syntezy izoksazolin, jednak w dalszym ciągu nie ma takiej, która byłaby w stanie dorównać chociażby w niewielkim stopniu, znanej i powszechnie stosowanej, jak to już kilka razy wspomniano reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

2. 2. 2. Zastosowanie izoksazolin w chemii organicznej oraz biomedycznej

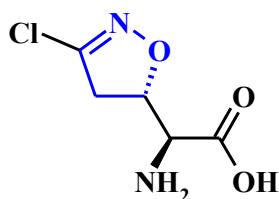
Funkcjonalizowane izoksazoliny mają ogromne znaczenie w chemii organicznej oraz biomedycznej, co w pełni potwierdzają liczne doniesienia literaturowe. W syntezie organicznej, wykorzystywane są jako prekursory do otrzymywania takich związków organicznych jak, np.: izoksazole [106], β -laktamy [106], γ -aminoalkohole [106, 107], β -hydroksyketony [108 - 111], furany [112], β -hydroksynitryle [113], 2-arylochinoliny [114], co na wybranych przykładach przedstawiono na rysunku 5.



Rysunek 5. Transformacja pochodnych izoksazolin do: izoksazoli (ścieżka - 1), γ -aminoalkoholi (ścieżka - 2), β -hydroksyketonów (ścieżka - 3) oraz β -hydroksynitryli (ścieżka - 4).

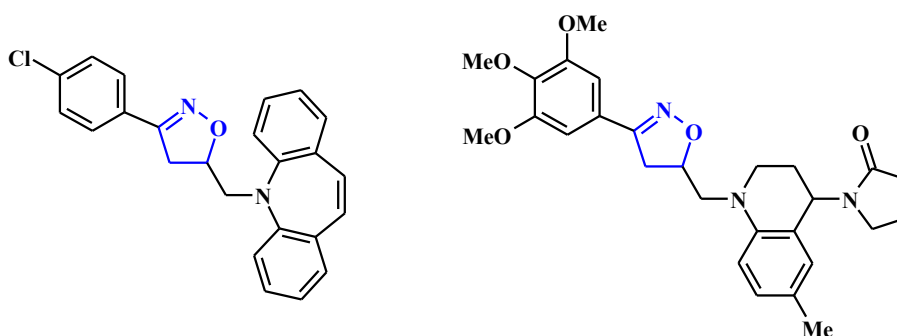
Motyw pierścienia izoksazolinowego występuje w licznych związkach pochodzenia naturalnego, bądź syntetycznego wykazujących szerokie spektrum aktywności biologicznej [3, 115]. Co więcej 3,5-dipodstawione izoksazoliny są przedmiotem wielu badań prowadzonych w kontekście opracowania nowych struktur leków o aktywności terapeutycznej.

Pochodne izoksazolin badane są między innymi jako potencjalne środki antynowotworowe. Jednym z najbardziej znanych, opisanych w literaturze związków jest odkryty w 1972 roku przez Hanka oraz współpracowników naturalny aminokwas o nazwie acivicin (AT-125; NSC-163501) (rysunek 6), będący produktem fermentacji bakterii *Streptomyces sviveus* [116], który można również otrzymać na drodze syntezy chemicznej [117 - 119].



Rysunek 6. Struktura chemiczna AT-125.

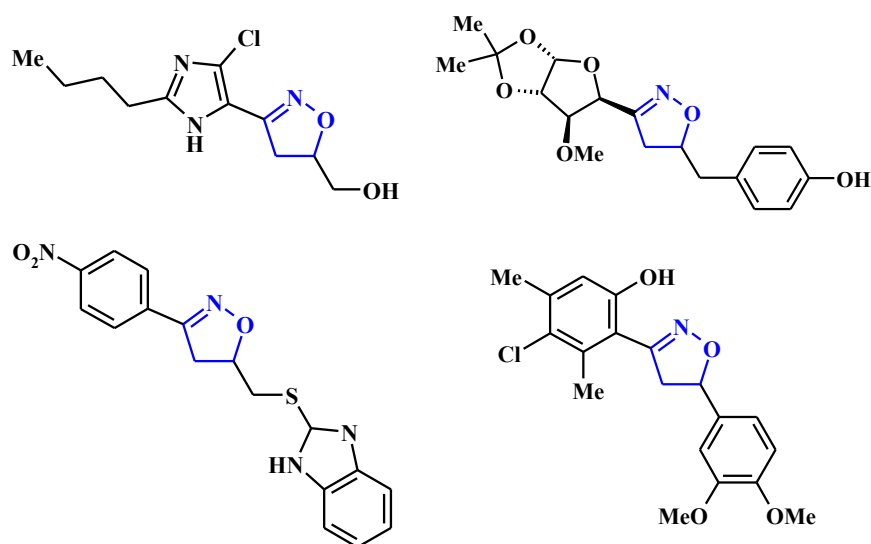
AT-125 był w latach 80. i 90. ubiegłego stulecia testowany w pierwszej oraz drugiej fazie badań klinicznych, w leczeniu nowotworów, np. raka jelita grubego czy raka płuc, także w połączeniu z innym chemioterapeutykami. Jednak ze względu na negatywne skutki uboczne, tj. neurotoksyczność względem ośrodkowego układu nerwowego oraz silne dolegliwości żołądkowo-jelitowe został on wycofany z dalszych badań klinicznych [120 - 123]. Mimo to w dalszym ciągu prowadzone są badania nad wyjaśnieniem mechanizmu działania AT-125 [124], jak również nad opracowaniem analogów tego aminokwasu [124, 125]. Syntezowane są również nowe grupy związków zawierające w swej strukturze pierścień izoksazolinowy, których właściwości antyproliferacyjne oceniane są w prowadzonych badaniach *in vitro* na różnych liniach komórek nowotworowych [115, 126 - 130]. Poniżej przedstawiono wybrane struktury chemiczne związków wykazujących wysoką aktywność wobec komórek nowotworowych w badaniach *in vitro* (rysunek 7).



Rysunek 7. Wybrane pochodne izoksazolin aktywne w badaniach *in vitro* wobec komórek nowotworowych [115, 126, 129].

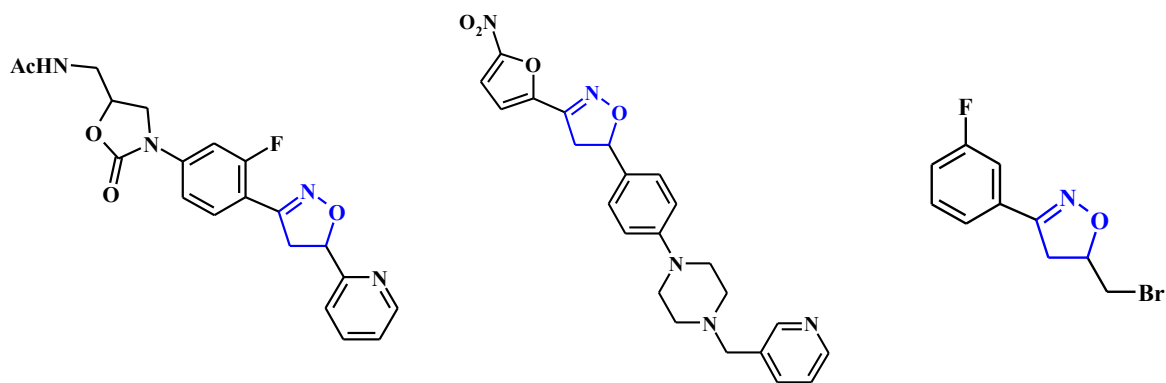
Funkcjonalizowane izoksazoliny badane są również pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej względem różnych gatunków patogennych grzybów [115, 131 - 138]. Na rysunku 8, przedstawiono struktury chemiczne wybranych pochodnych izoksazolin,

zawierających przy atomie węgla C3 pierścienia izoksazolinowego oraz przy atomie węgla C5 pierścienia izoksazolinowego różnego typu grupy funkcyjne, które wykazywały aktywność w badaniach *in vitro* względem m. in. następujących szczepów grzybów: *Aspergillus flavus*, *Fusarium moniliforme*, *Botrydiplodia theobromae* [131], *Cryptococcus neoformans*, *Trychophyton mentagrophytes* [135], *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Aspergillus versicolor* [138, 139].



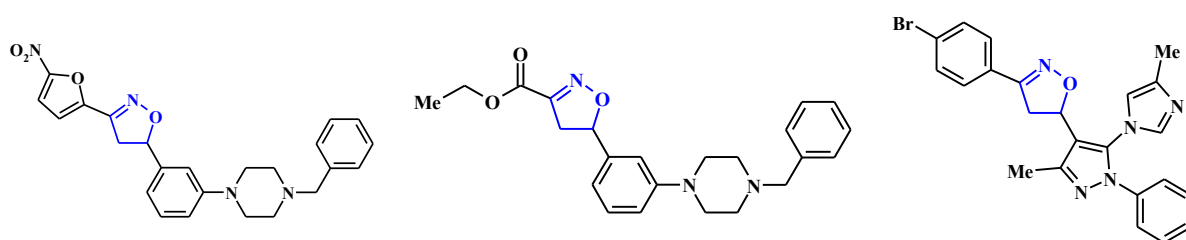
Rysunek 8. Struktury chemiczne pochodnych izoksazolin aktywnych w badaniach *in vitro* względem wybranych szczepów grzybów [131, 135, 138, 139].

Fragment pierścienia izoksazolinowego występuje w licznych związkach aktywnych biologicznie wobec szczepów bakterii z grupy Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych [31, 115, 140 - 142]. Weidner-Wells i współpracownicy opublikowali wyniki badań *in vitro* aktywności serii 5-podstawionych izoksazolin względem szczepów bakterii niewrażliwych na metycylinę *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* oraz *Escherichia coli* [141]. W kolejnych pracach omówiono właściwości przeciwbakteryjne 3,5-dipodstawionych izoksazolin wobec bakterii, np.: wielolekoodpornych szczepów *Staphylococcus* [142], *Klebsiella pneumonia* i *Escherichia coli* (z grupy Gram-dodatnich) oraz *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus* (z grupy Gram-ujemnych) [31]. Struktury chemiczne wybranych związków, które wykazywały względnie wysoką aktywność przeciwbakteryjną przedstawiono na rysunku 9.



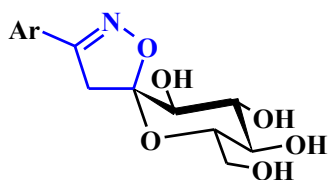
Rysunek 9. Podstawione izoksazoliny aktywne w badaniach *in vitro* względem bakterii z grupy Gram dodatnich oraz Gram ujemnych [31, 141, 142].

Interesującym faktem jest to, że motyw pierścienia izoksazolinowego pojawia się także w związkach, które są badane jako potencjalne terapie przeciw gruźlicy wobec szczepów bakterii *Mycobacterium tuberculosis* (Prątki gruźlicy), w tym wielolekoopornych szczepów [143 - 148]. 3,5-dipodstawione izoksazoliny wykazujące wysoką aktywność przeciwgruźliczą w badaniach *in vitro* przedstawiono na rysunku 10.



Rysunek 10. Związki aktywne w badaniach *in vitro* wobec szczepów bakterii z grupy *Mycobacterium Tuberculosis* [143, 145, 147].

Kolejnym przykładem są spiro-izoksazoliny z pierścieniem glukopiranozydowym (rysunek 11), wykorzystywane jako potencjalne inhibitory glikogenu fosforylasy (GP), który odpowiada za depolimeryzację glikogenu do glukozo-1-fosforanu, przez co wpływa na poziom cukru we krwi [149 - 151]. Wobec tego związki posiadające właściwości antyenzymatyczne wobec GP, mogą stanowić środek terapeutyczny w leczeniu cukrzycy typu 2-ego, charakteryzującej się hiperglikemią.

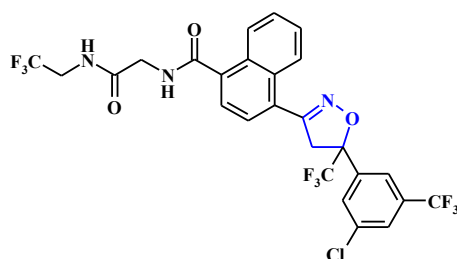


Ar = 2-naftyl, 2-naftyl-6-OH, Ph

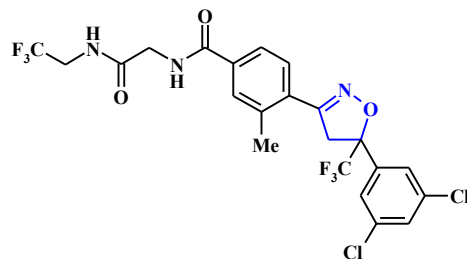
Rysunek 11. Ogólna struktura inhibitorów glikogenu fosforylasy (GP) [149 - 151].

Izoksazoliny stosowane są w badaniach nad inhibitorami receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, zapobiegającymi powstawaniu zakrzepów oraz wykorzystywanymi w leczeniu szeregu schorzeń zatorowo-zakrzepowych [152 - 155]. Testowane są również jako potencjalne inhibitory czynnika krzepnięcia krwi Xa, zwalniające proces przekształcania protrombiny w trombiny [156 - 158].

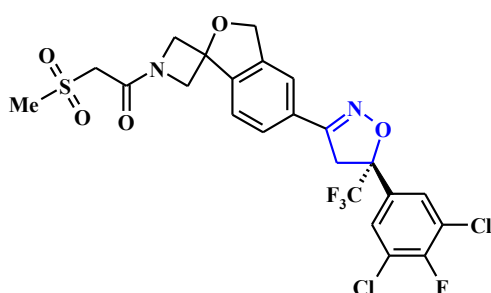
Pochodne izoksazolin to, także nowej klasy związki, intensywnie badane pod kątem aktywności przeciwko pasożytom zewnętrznym, przeważnie występującym u zwierząt domowych. Mechanizm działania takich pochodnych oparty jest na skutecznym blokowaniu receptorów GABA pasożyta [159 - 164]. Od kilku lat na rynku dostępne są leki, których głównym składnikiem aktywnym są pochodne izoksazolin, a znajdują one zastosowanie u psów i kotów w leczeniu oraz zwalczaniu inwazji pcheł i kleszczy. Związki te sprzedawane są pod następującymi nazwami: Nexgard® (afokxolaner) - firmy Boehringer-Ingelheim Animal Health [165, 166], Bravecto® (fluralaner) - firmy Merck [167, 168] Simparica® (sarolaner) - firmy Zoetis [169 - 171] oraz nowy na rynku specyfik o nazwie Credelio™ (lotilaner) - amerykańskiej firmy Elanco [162 - 164, 172, 173]. Na rysunku 12 przedstawiono struktury pochodnych izoksazolin i ich nazwy, stanowiących czynnik aktywny w ww. medykamentach [162 - 164].



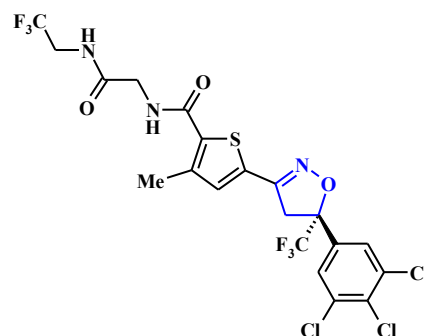
afoxolaner (Nexgard®)



fluralaner (Bravecto®)



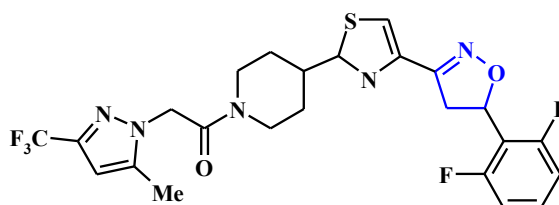
sarolaner (Simparica®)



lotilaner (Credelio™)

Rysunek 12. Struktury chemiczne oraz nazwy pochodnych izoksazolin sprzedawanych na rynku w formie leków, których nazwy podano w nawiasie [162 - 164].

Strukturę pierścienia izoksazolinego można odnaleźć także w środkach ochrony roślin. Oxathiapiprolin to nowej klasy fungicyd opracowany przez DuPont Agrochemical Company, który jest składnikiem aktywnym w kilku preparatach dostępnych w sprzedaży, pod następującymi nazwami: Orondis®, Zorvec Enicade® czy Segovis® (rysunek 13). Stosowany jest u roślin uprawnych wobec przede wszystkim chorób grzybiczych wywoływanych między innymi przez lęgniowce (*Oomycota*) [174 - 177].



Rysunek 13. Struktura chemiczna nowej klasy fungicydu - Oxathiapiprolin [174 - 177].

Izoksazoliny pojawiły się, także w pracach dotyczących syntezy homologów oraz receptorów kwasu *L*-glutaminowego, ważnego neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym, odpowiedzialnego między innymi za proces uczenia się oraz zapamiętywania [178 - 181].

2. 3. Izomeryzacja olefin

Izomeryzacja olefin definiowana jest jako proces katalityczny polegający na migracji jednego atomu wodoru wraz z towarzyszącą jej migracją wiązania podwójnego, co w sposób ogólny zobrazowano na schemacie **26** [182 - 186].



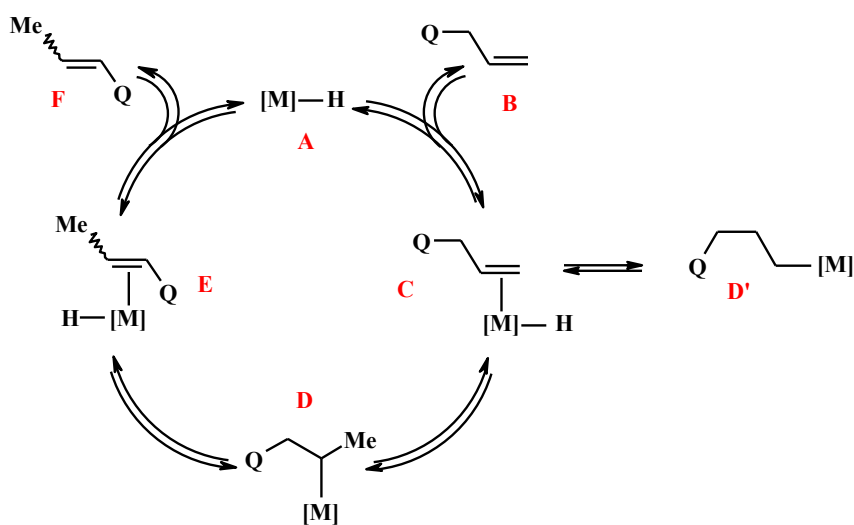
Q = alkil (R), aryl (Ar), HO, RO, ArO, CH₂=CH, RCH=CH, Ph₃Si, R₂N, RC(O)NH, ArC(O)NR,
N-ftalimidoil, RS, RCOO,...
 R¹ - R⁴ = H, alkil (R), aryl (Ar), RO, OH,...

Schemat **26**. Ogólny schemat reakcji migracji wiązania podwójnego w układach allilowych [183, 186].

Reakcja izomeryzacji (migracji wiązania podwójnego) jest reakcją równowagową, w której położenie stanu równowagi pomiędzy związkiem allilowym a układem 1-propenylowym (ogólnie winylowym) uzależnione jest od charakteru grupy funkcyjnej Q oraz podstawników R¹ - R⁴ [183]. Reakcji migracji wiązania podwójnego często towarzyszy również izomeryzacja *Z-E* lub *E-Z* [183]. Do katalizatorów tej reakcji możemy zaliczyć: kwasy protonowe, kwasy Lewisa, zasady organiczne oraz nieorganiczne, metale osadzone na nośnikach oraz zasługujące na szczególną uwagę kompleksy metali przejściowych. Charakteryzują się one dużą uniwersalnością oraz selektywnością w reakcjach izomeryzacji szerokiej grupy wielu różnych związków allilowych [183]. Reakcje z ich udziałem przebiegają w łagodnych warunkach, a możliwość łatwej modyfikacji strefy koordynacyjnej atomu metalu pozwala na sterowanie przebiegiem reakcji [183]. Najczęściej jako katalizatory stosowane są kompleksy rutenu [183, 187 - 204] rodzaju [186, 194, 195, 201, 205], platyny [206], palladu [207 - 209], irydu [210], żelaza [205, 211], kobaltu [212 - 214], niklu [215 - 218] czy molibdenu [219, 220].

Reakcje migracji wiązania podwójnego w związkach *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-allilowych mogą zachodzić według jednego z trzech opisywanych w literaturze mechanizmów, a mianowicie: hydrydowego (addycji - eliminacji wodoru), hydrydowego π -allilowego oraz karbenowego [182 - 185, 201, 202]. Decydujący wpływ na mechanizm według, którego przebiega reakcja izomeryzacji mają następujące czynniki: budowa strukturalna związku allilowego, rodzaj kompleksu metalu przejściowego oraz warunki procesu (temperatura, rodzaj rozpuszczalnika lub jego brak, rodzaj wprowadzanego dodatku, np. donorów ligandów hydrydowych czy czas reakcji).

Jednym z najczęściej spotykanych mechanizmów reakcji migracji wiązania podwójnego jest mechanizm hydrydowy (addycji - eliminacji wodoru), przedstawiony na schemacie 27 [182 - 185, 201, 202]. Charakterystyczny jest on dla hydrydowych kompleksów metali przejściowych, szczególnie rutenu i rodu. Jako katalizatory stosowane są kompleksy takie jak, np.: $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuClH}(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ [189, 221], $\{[\text{RuCl}_2(\text{COD})]_x\} + \text{PR}_3 + \text{donor liganda hydrydowego}$ (np. CaH_2 , NaBH_4 , $\text{Li}[\text{AlH}_4]$) [194, 197], $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3] + \text{donor liganda hydrydowego}$ (np. $\text{Li}[\text{AlH}_4]$) [197], $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4]$, $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ [186, 205]. W każdej reakcji izomeryzacji katalizowanej przez kompleksy metali przejściowych kluczowym etapem jest przekształcenie prekursora katalizatora w aktywną katalitycznie formę czyli utworzenie koordynacyjnie nienasyconego (co najwyżej 16 elektronowego), w przypadku mechanizmu hydrydowego kompleksu metalu zawierającego ligand hydrydowy [182 - 185, 201, 202].



Schemat 27. Mechanizm hydrydowy migracji wiązania podwójnego w związku allilowym, typu $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ [182 - 185, 201, 202].

W cyklicznym mechanizmie hydrydowym reakcji migracji wiązana podwójnego zobrazowanym na schemacie **27**, wszystkie etapy są odwracalne. W pierwszym etapie cyklu katalitycznego powstaje kompleks hydrydo- π -alkenowy (**C**) w wyniku koordynacji układu allilowego (**B**) poprzez hydrydowy kompleks metalu [M]-H (**A**). Następnie zachodzi 1,2-insercja (przyłączenie lub addycja) kompleksu metalu [M]-H do skoordynowanego układu allilowego. Jeżeli przyłączenie kompleksu [M]-H do wiązania podwójnego węgiel-węgiel w układzie $QCH_2CH=CH_2$, nastąpi formalnie niezgodnie z regułą Markownikowa to proces jest wówczas bezproduktywny. W przypadku addycji formalnie zgodnie z regułą Markownikowa powstaje kompleks σ -karbonylowy (**D**). W kolejnym etapie w wyniku β -eliminacji protonu z kompleksu σ -karbonylowego (**D**), następuje migracja wiązania podwójnego, powstaje kompleks hydrydo- π -alkenowy (**E**) – kompleks metalu ze skoordynowanym produktem, który ulega rozpadowi i finalnie otrzymywany jest układ 1-propenylowy (**F**) oraz odtworzony zostaje hydrydowy kompleks [M]-H (**A**).

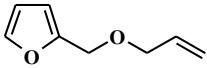
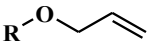
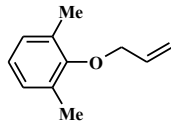
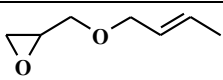
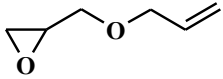
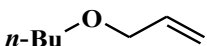
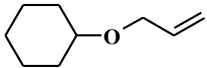
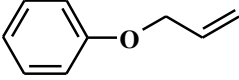
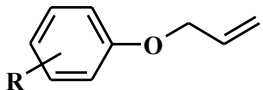
2. 3. 1. Otrzymywanie układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenylowych) *via* izomeryzacja związków allilowych katalizowana kompleksami rutenu

Jedną z najbardziej atrakcyjnych metod syntezy układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenylowych) jest reakcja izomeryzacji związków allilowych, katalizowana przez kompleksy metali przejściowych. Często z handlowo dostępnych związków allilowych lub związków uzyskanych z wykorzystaniem prostych metod otrzymywane są układy 1-propenylowe. Warto dodać, iż w niektórych przypadkach uzyskanie układów *O*-, *N*-, *C*- lub *S*-(1-propenylowych) na innej drodze niż izomeryzacja jest niemożliwe lub wiąże się z dużymi trudnościami. W niniejszym podrozdziale przedstawiono tylko wybrane przykłady reakcji migracji wiązania podwójnego w związkach *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-allilowych, katalizowanej przez kompleksy rutenu. Wynika to stąd, iż w niniejszej pracy stosowano wyłącznie układy 1-propenylowe uzyskane w reakcji izomeryzacji związków allilowych prowadzonej wobec kompleksu – $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$.

W literaturze można znaleźć wiele prac dotyczących reakcji migracji wiązania podwójnego w związkach allilowych, których katalizatorami są kompleksy rutenu. Jednak niekiedy są to kompleksy o dosyć rozbudowanej sferze koordynacyjnej (zawierające ligandy o dużej zawadzie sterycznej), których aktywność katalityczna w tej reakcji jest niewielka bądź wykazują aktywność wobec jednego konkretnego związku allilowego (w dokładnie określonych warunkach). Wybrane reakcje migracji wiązania podwójnego w związkach

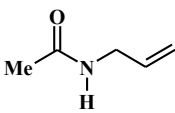
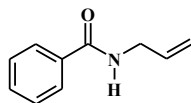
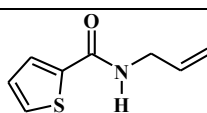
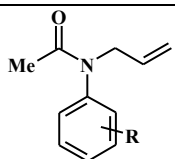
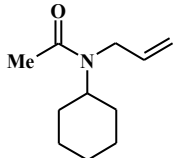
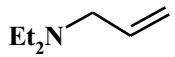
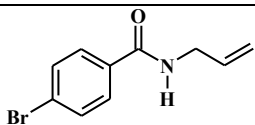
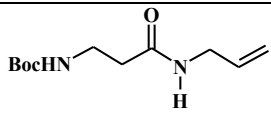
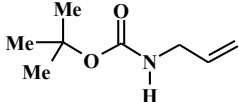
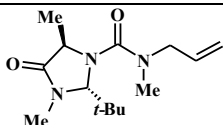
O-, *N*- oraz *C*-allilowych zachodzące przy udziale kompleksów rutenu zebrano, odpowiednio w tabeli 1, 2 oraz 3. W pierwszej kolejności przedstawiono izomeryzację związków *O*-allilowych (eterów allilowo-alkilowych i allilowo-arylowych oraz acetalu). Jak pokazują to dane zawarte w tabeli 1, jako katalizatory tych reakcji stosowane są najczęściej kompleksy takie jak: $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ [183, 197, 222 - 225]. Reakcje prowadzone są w różnych temperaturach (od 60 do nawet 140°C), bez lub z udziałem rozpuszczalnika, a ilość stosowanego katalizatora zazwyczaj nie przekracza 0,5 mol% (tabela 1). Układy *O*-(1-propenyłowe) uzyskiwane są najczęściej jako mieszaniny dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* oraz *Z* (co wynika z położenia równowagi). Następnie w tabeli 2 przedstawiono warunki oraz wyniki reakcji migracji wiązania podwójnego w *N*-alliloamidach oraz *N*-alliloaminach. Warto zwrócić uwagę, iż izomeryzacja związków *N*-allilowych zachodzi przy zastosowaniu jako katalizatorów kompleksów $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ [186, 194, 193, 204, 226] oraz $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})]$ [227, 228] z dużą selektywnością, w niektórych przypadkach zostaje utworzony wyłącznie jeden izomer o konfiguracji *E*. Z kolei izomeryzację związków *C*-allilowych czyli warunki reakcji oraz otrzymane wyniki zebrano w tabeli 3. Reakcje te charakteryzowały się wysoką stereoselektywnością. Produktami reakcji była mieszanina izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, ze zdecydowaną przewagą dominującego izomeru *E*, niezależnie od zastosowanego kompleksu rutenu. Reakcje te na ogół są katalizowane przez powszechnie znany kompleks $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ [183]. Co ciekawe izomeryzacja związków *C*-allilowych z powodzeniem może również być realizowana wobec katalizatora Grubbsa II generacji (**Gru-II**) [229, 230] bądź cyklopentadienylowego kompleksu rutenu – $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\{\text{P}(\text{OH})(\text{OPh})_2\}]$ z udziałem węglanu(IV) potasu (hydrydowy kompleks rutenu tworzy się *in situ*) [231].

Tabela 1. Reakcja izomeryzacji związków *O*-allilowych (QCH₂CH=CH₂) do układów *O*-(1-propenylowych) (QCH=CHCH₃) katalizowana przez kompleksy rutenu - [RuCl₂(PPh₃)₃], [RuClH(CO)(PPh₃)₃], [RuCp(CH₃CN)₂(PPh₃)]PF₆. Warunki oraz wyniki reakcji.

Substrat (QCH ₂ CH=CH ₂)	[Ru] (%mol)	Rozp.	T [°C]	t[h]	<i>E/Z</i>	<i>α</i> [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] (0,5)	-	120	2	<i>Z</i>	100	-	[222, 223]
 R = decyl, dodecyl	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] (0,5)	-	120	2	?	100	-	[222, 223]
	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] (0,2) ^{b)}	-	130	45	1,5	95	-	[224]
	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] (0,2)	-	140	4	1	100	-	[225]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,25)	-	80	2	0,5	100	-	[197]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	60	4	0,62	100	100	[183]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	THF	60	2	0,34	100	-	[197]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	-	120	1	0,67	100	-	[197]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	-	100	3	1,3	100	-	[203]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	THF	60	2	0,42	100	-	[197]
	[RuCp(CH ₃ CN) ₂ (PPh ₃)]PF ₆ (0,6)	THF	80	5,5	99	100	-	[232]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	40	3	0,47	100	100	[183]
	[Ru(CO) ₃ (PPh ₃) ₂] (1)	chloroform-d ₆	40	3	0,55	100	100	[183]
 R = <i>o</i>-Cl, <i>o</i>-Br, 2,4,6-Br₃	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (1)	benzen-d ₆	50	2	0,18	100	-	[233]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,55)	THF	80	3	0,40	100	-	[233]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (5)	ksylen	140	4	<i>Z</i>	100	-	[233]

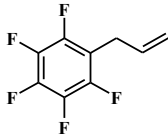
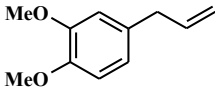
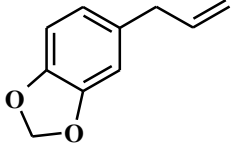
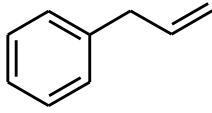
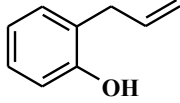
[Ru] = kompleks rutenu; *α* - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu; ^{b)} katalizator podawano w dwóch porcjach

Tabela 2. Reakcja izomeryzacji związków *N*-allilowych (QCH₂CH=CH₂) do układów *N*-(1-propenylowych) (QCH=CHCH₃) katalizowana przez kompleksy rutenu. Warunki oraz wyniki reakcji.

Substrat (QCH ₂ CH=CH ₂)	[Ru] (%mol)	Rozp.	T [°C]	t[h]	<i>E/Z</i>	α [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	[RuClH(PPh ₃) ₃] (0,5)	toluen	110	15	0,49	100	-	[205]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	benzen	80	3	1,44	100	85	[186, 194]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	benzen	80	3	2,03	100	84	[186, 194]
	[RuCp(CH ₃ CN)]PF ₆ (6)	DMF	rt	16	0,05	-	80	[234]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	benzen	70	3	3,35	100	-	[186, 194]
 R = H, <i>o</i>-Me, <i>p</i>-MeO, <i>m</i>-MeO <i>o</i>-Br, <i>p</i>-Cl,	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	-	120	2	99	100	92	[193, 204]
		-	120	2	<i>E</i>	100	95	
		-	120	2	99	100	93	
		-	120	2	99	100	92	
		-	120	2	<i>E</i>	100	87	
		-	120	2	99	100	89	
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (0,5)	-	120	2	5,67	100	93	[186, 194]
	[Ru(COD)(COT)] (1)	-	80	10	<i>E</i>	-	70	[227]
	[Ru(COD)(COT)] (1)	-	70	20	<i>E</i>	80	-	[228]
	[RuCp(CH ₃ CN)]PF ₆ (6)	DMF	rt	16	0,05	-	89	[234]
	[RuCp(CH ₃ CN)]PF ₆ (6)	DMF	rt	16	0,05	-	74	[234]
	[RuCp(CH ₃ CN)]PF ₆ (10)	DMF	rt	16	5	70	-	[234]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (5)	THF	70	16	19	-	89	[226]

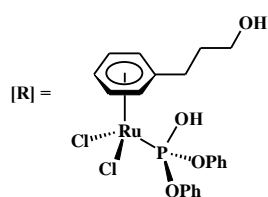
[Ru] = kompleks rutenu; α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu

Tabela 3. Reakcja izomeryzacji związków C-allilowych ($\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) do układów C-(1-propenylowych) ($\text{QCH}=\text{CHCH}_3$) katalizowana przez kompleksy rutenu. Warunki oraz wyniki reakcji.

Substrat ($\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)	mol% [Ru]	Rozp.	T [°C]	t [h]	E/Z	α [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	Gru-II (10)	MeOH	60	3	20	100	80	[229, 230]
	Gru-II (10)	MeOH	60	3	14	100	80	[229]
	[R] + K_2CO_3 (1 : 3)	H_2O	80	4	19	99	76	[231]
	[R] + K_2CO_3 (1 : 3)	H_2O	80	4	24	99	75	[231]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	40	4	~E	~100	~100	[183]
	[Ru(CO) ₃ (PPh ₃) ₂] (1)	TCE	40	4	~E	~100	~100	[183]
	[RuClH(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	40	4	~E	98	~100	[183]
	[RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	40	4	~E	99	~100	[183]
	Gru-II (10)	MeOH	60	3	2,7	100	87	[229]
	[R] + K_2CO_3 (1 : 3)	H_2O	80	4	19	99	85	[231]
	[RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	60	4	~E	97	~100	[183]
	[RuClH(CO)(PPh ₃) ₃] (1)	TCE	40	4	~E	99	~100	[183]
	[Ru(CO) ₃ (PPh ₃) ₂] (1)	TCE	40	3	~E	98	~100	[183]
	Gru-II (10)	MeOH	60	3	11	100	92	[229]
	[R] + K_2CO_3 (1 : 3)	H_2O	80	4	7,33	99	74	[231]

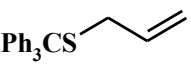
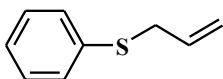
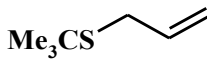
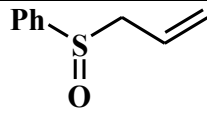
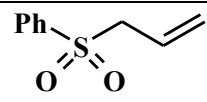
[Ru] = kompleks rutenu; α - stopień konwersji $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ do $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu; Gru-II = katalizator Grubbsa II generacji;

[R] = $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\{\text{P}(\text{OH})(\text{OPh})_2\}]$



W literaturze jest niewiele informacji odnośnie izomeryzacji związków *S*-allilowych wobec kompleksów metali przejściowych. Jedynie Krompiec oraz współpracownicy w dwóch pracach przedstawili izomeryzację związków *S*-allilowych (sulfidów, sulfotlenków oraz sulfonów) katalizowaną przez kompleks rutenu(II) – [RuClH(CO)(PPh₃)₃] (tabela 4) [198, 203]. Jak widać, dane zawarte w tabeli 4 pokazują, że nie wszystkie związki *S*-allilowe w zadanych warunkach ulegały izomeryzacji. W przypadku sulfidu allilowo-fenyłowego oraz sulfotlenku allilowo-fenyłowego Autorzy pracy w ogóle nie zaobserwowali powstawania produktów migracji wiązania podwójnego. Według badaczy jest to wynikiem silnych właściwości koordynacyjnych nieosłoniętego sterycznie przez grupy funkcyjne atomu siarki wobec atomu rutenu. W efekcie dochodzi do rozerwania wiązania *S*-allil, a następnie utworzenia nowego kompleksu rutenu, nieaktywnego katalitycznie [198].

Tabela 4. Reakcja izomeryzacji związków *S*-allilowych (QCH₂CH=CH₂) do układów *S*-(1-propenylowych) (QCH=CHCH₃) katalizowana [RuClH(CO)(PPh₃)₃]. Warunki oraz wyniki reakcji.

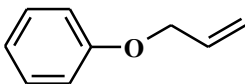
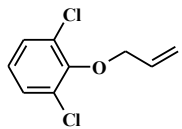
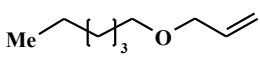
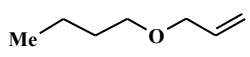
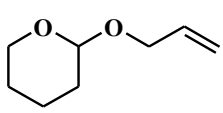
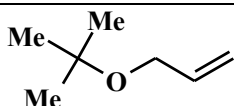
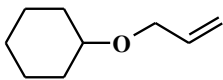
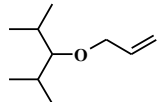
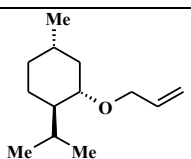
Substrat (QCH ₂ CH=CH ₂)	mol% [Ru]	Rozp.	T [°C]	t [h]	Z/E	α [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	2,5	benzen	60	3	8,4	99,8	100	[198]
	10	benzen (THF)	80	2	2,5	99,8	100	[198]
	5	toluen	80	6	10 ^{b)}	-	94	[203]
	10	benzen (THF)	80	2	-	0-3	-	[198]
	3	benzen	80	8	6,5	99,5	100	[198]
	2	THF	80	6	18,7	99,6	100	[198]
	2	benzen/THF ^{c)}	80	10	2,1	99,6	100	[198]
	5	toluen	80	6	Z	-	95	[203]
	10	benzen (THF)	80	2	-	<3	-	[198]
	2	-	140	2	-	~3	-	[198]
	12	THF	80	3	E	67	-	[198]
	24	benzen (THF)	80	4	E	74	-	[198]

[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃]; α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu; ^{b)} podano stosunek E/Z, ^{c)} benzen/THF = 1 : 1

2. 3. 2. Otrzymywanie układów *O*- oraz *S*-(1-propenyłowych) *via* izomeryzacja związków allilowych katalizowana przez zasady

Izomeryzacja związków *O*- oraz *S*-allilowych katalizowana jest nie tylko przez kompleksy metali przejściowych, ale również przez zasady lub układy zasadowe takie jak: LDA/*n*-BuLi [235], NaDA [236], *t*-BuOK [237 -245], NaOH/15-korona-5, *t*-BuOK/18-korona-6, NaNH₂/15-korona-5 [239], P(*i*-PrNCH₂CH₂)₃N [246]. Poniżej w tabeli **5** oraz **6** przedstawiono przykłady zastosowania katalizatorów zasadowych w izomeryzacji związków *O*- oraz *S*-allilowych. W wyniku izomeryzacji związków *O*-allilowych wobec katalizatorów zasadowych otrzymywane są stereoselektywnie układy *O*-(1-propenyłowe) o konfiguracji *Z*, co nie jest możliwe przy stosowaniu kompleksów metali przejściowych lub jest niezwykle rzadkie (tabela **5**). W przypadku związków *S*-allilowych (sulfidy oraz sulfotlenki) produktami reakcji migracji wiązania podwójnego była zazwyczaj mieszanina izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z* układu *S*-(1-propenyłowego) (tabela **6**). Okazuje się, że najbardziej efektywne w reakcji migracji wiązania podwójnego są układy katalityczne złożone z zasad kompleksowanych przez etery koronowe. Reakcje z ich udziałem przebiegają w łagodnych warunkach (temperatura oraz czas reakcji) nie powstają również produkty uboczne [239].

Tabela 5. Reakcja izomeryzacji związków *O*-allilowych (QCH₂CH=CH₂) do układów *O*-(1-propenylowych) (QCH=CHCH₃) katalizowana przez zasady. Warunki oraz wyniki reakcji.

Substrat (QCH ₂ CH=CH ₂)	Zasada (substrat : zasada)	Rozp.	T [°C]	t[h]	Z/E	α [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	<i>t</i> -BuOK (1 : 3)	MTBE	100	6	99	-	94	[237]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 0,16)	DMSO	37	72	Z	-	84	[238]
	LDA/ <i>n</i> -BuLi (1 : 2 : 1)	THF	-78	0,75	$\sim Z^b$	-	88	[235]
	NaDA (1 : 1,1)	-	0	?	>50	-	83	[236]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 1)	DME	30	3	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 0,13 : 0,13)	DME	30	0,25	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 0,5 : 0,5)	DME	30	0,5	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 1 : 1)	- ^{US}	30	0,5	2,0	100	-	[239]
	LDA/ <i>n</i> -BuLi (1 : 2 : 1)	THF	-78	0,67	$\sim Z^b$	-	83	[235]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 1 : 1)	-	30	3	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 0,5 : 0,5)	DME	30	3	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 0,5 : 0,5)	DME ^{US}	30	0,5	Z	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 0,5 : 0,5)	DME	30	3	Z	100	-	[239]
	LDA/ <i>n</i> -BuLi (1 : 2 : 1)	THF	-78	0,67	$\sim Z^b$	-	92	[235]
	LDA/ <i>n</i> -BuLi (1 : 6 : 1)	THF	-78	21	$\sim Z^b$	-	87	[235]
	LDA/ <i>n</i> -BuLi (1 : 2 : 1)	THF	-78	1,5	$\sim Z^b$	-	100	[235]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-6 (1 : 4 : 2)	THF	30	0,5	100	100	-	[239]

α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu;

^{b)} > 95% izomer Z; ^{US} reakcja z użyciem ultradźwięków

Tabela 6. Reakcja izomeryzacji związków *S*-allilowych (QCH₂CH=CH₂) do układów *S*-(1-propenylowych) (QCH=CHCH₃) katalizowana przez zasady. Warunki oraz wyniki reakcji.

Substrat (QCH ₂ CH=CH ₂)	Zasada (substrat : zasada)	Rozp.	T [°C]	t[h]	Z/E	α [%]	W [%] ^{a)}	Lit.
	<i>t</i> -BuOK (1 : 0,4)	DMSO	Rt	24	-	-	74	[241]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 1,6)	THF/ <i>t</i> -BuOH	20	12	-	-	-	[243]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 1)	DME	30	3	1,7	100	-	[239]
	KOH/18-korona-6 (1 : 1 : 1)	-	30	3	0,8	100	-	[239]
	NaNH ₂ /15-korona-5 (1 : 1 : 1)	-	30	3	1,3	100	-	[239]
	P(MeNCH ₂ CH ₂) ₃ N (1 : 0,1)	MeCN	40	15	1	-	93	[246]
	P(<i>i</i> -PrNCH ₂ CH ₂) ₃ N (1 : 0,1)	MeCN	40	13	1	-	95,5	[246]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 0,32)	DMSO	39	264	-	-	88	[238]
	NaOH/15-korona-5 (1 : 2 : 1)	THF	30	24	1,2	99	-	[239]
	KOH/18-korona-8 (1 : 1 : 1)	THF	30	24	1,1	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 1)	DME	30	3	1,1	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK/18-korona-8 (1 : 1 : 1)	DME	30	3	1,2	100	-	[239]
	NaOH/15-korona-5 (1 : 1 : 1)	DMM ^{US}	30	0,25	1,1	100	-	[239]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 1,1)	DMSO	Rt	18	1	-	85	[247]
	<i>t</i> -BuOK (1 : 3)	MTBE	100	6	0,78	-	85	[237]
	NaOH/15-korona-5 (1 : 5 : 0,1)	-	30	2	0,1	98,5	-	[239]
	NaNH ₂ /15-korona-5 (1 : 3 : 0,1)	-	30	2	<i>E</i>	100	-	[239]
	KOH/18-korona-6 (1 : 1,5 : 0,1)	-	30	2	0,2	99,5	-	[239]

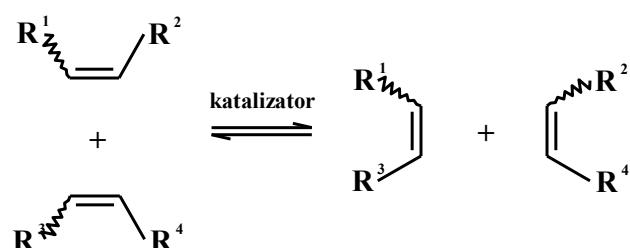
α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu;

^{US} reakcja z użyciem ultradźwięków

2. 4. Metateza olefin

Reakcja metatezy olefin zajmuje bardzo ważne miejsce w chemii organicznej, to jedna z najbardziej efektywnych i w dalszym ciągu intensywnie rozwijająca się metoda syntezy złożonych cząsteczek. W pełni potwierdza to przyznana w 2005 roku Nagroda Nobla przez Królewską Akademię Nauk w dziedzinie chemii dla Y. Chauvinna, R. R. Schrocka, R. H. Grubbsa za „rozwój reakcji metatezy w chemii organicznej” [248].

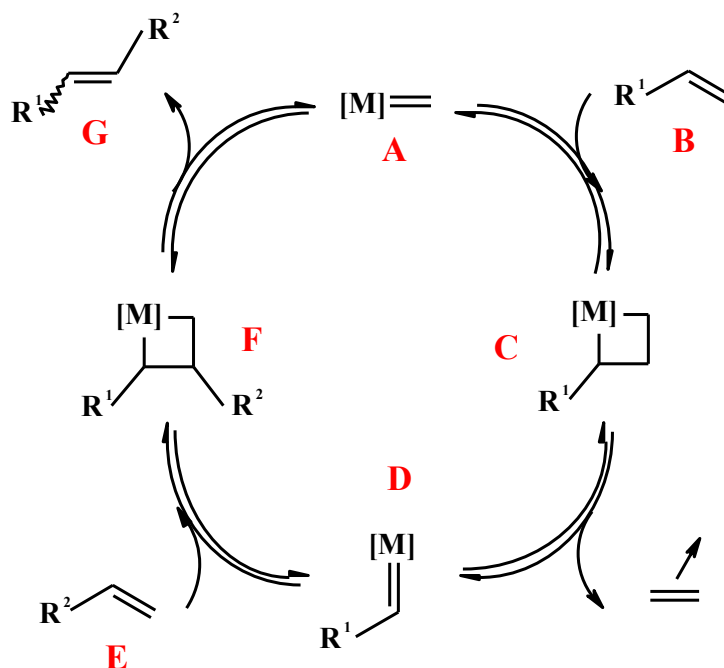
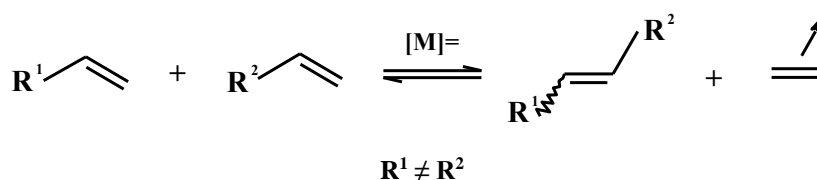
Metateza olefin to proces katalityczny, polegający na wymianie dwóch grup alkilidenowych (fragmentów $\text{-CHR}^{(\text{X})}$) pomiędzy olefinami, który prowadzi do utworzenia dwóch nowych alkenów (schemat 28) [249 - 256].



Schemat 28. Ogólny schemat reakcji metatezy olefin.

Metateza olefin uważana jest za reakcję odwracalną. Jednak w przypadku użycia terminalnych alkenów, równowaga reakcji przesunięta jest w kierunku tworzenia produktów, co jest wynikiem usuwania wydzielającego się gazowego alkenu (jest to najczęściej etylen) ze środowiska reakcji [249 - 252].

Postępujący rozwój badań nad procesem metatezy olefin skoncentrował dalsze prace nad wyjaśnieniem mechanizmu tej reakcji. Pojawiło się kilka hipotez dotyczących przebiegu reakcji metatezy. Jednakże żadna z nich nie została przyjęta, ponieważ nie wyjaśniała wyników uzyskanych na drodze eksperymentu. Dopiero zaproponowany w 1971 roku mechanizm „karbenowy” reakcji metatezy olefin przez Y. Chauvina i jego studenta J.-L. Hérissona został zaakceptowany przez środowisko badaczy [257]. Zgodnie z przedstawionym na schemacie 29 mechanizmem, jest to proces polegający na sekwencji odwracalnych reakcji cykloaddycji - eliminacji, katalizowany poprzez alkilidenowy kompleks metalu [257].



Schemat 29. Cykliczny mechanizm metatezy olefin z udziałem alkilidenowego kompleksu metalu, zaproponowany przez Chauvina i Hérissona [257].

Mechanizm „karbenowy” zobrażowano na przykładzie reakcji metatezy krzyżowej **CM** (ang. *Cross Metathesis*) dwóch podstawionych olefin ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$). Zgodnie z mechanizmem zaprezentowanym na schemacie 29, w pierwszym etapie alkilidenowy kompleks metalu $[\text{M}]=\text{CH}_2$ (**A**) koordynuje olefinę $\text{R}^1\text{CH}=\text{CH}_2$ (**B**) z utworzeniem metalacyklobutanu (**C**). Następnie ze związku pośredniego (**C**) w wyniku cykloeliminacji może zostać odtworzony pierwotny kompleks alkilidenowy $[\text{M}]=\text{CH}_2$ (**A**) lub powstaje nowy alkilidenowy kompleks metalu $[\text{M}]=\text{CHR}^1$ (**D**) oraz wydzielą się gazowy etylen. W kolejnym etapie w wyniku reakcji kompleksu metalu (**D**) z nową olefiną $\text{R}^2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**E**) zostaje utworzony nowy metalacyklobutan (**F**). Ostatecznie metacyklobutan (**F**) ulega rozpadowi na końcowy produkt metatezy $\text{R}^1\text{CH}=\text{CHR}^2$ (**G**) oraz wyjściowy karben $[\text{M}]=\text{CH}_2$ (**A**). W etapie tym może również dojść do cykloeliminacji metacyklobutenu (**F**) i odtworzenia alkilidenowego kompleksu metalu $[\text{M}]=\text{CHR}^1$ (**D**) oraz olefiny $\text{R}^1\text{CH}=\text{CH}_2$ (**B**). W przedstawionym na

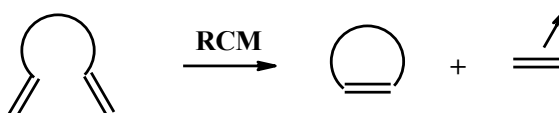
schemacie **29** cyklu katalitycznym wszystkie etapy są odwracalne. Jednakże w większości przypadków jednym z produktów reakcji metatezy olefin jest gazowy alken (w tym wypadku etylen), którego usunięcie z układu reakcyjnego skutkuje przesunięciem stanu równowagi reakcji w kierunku produktów metatezy.

Mechanizm Chauvina znajduje zastosowanie dla wszystkich rodzajów reakcji metatezy olefin (**CM**, **S-CM**, **RCM**, **ADMEP**, **ROMP**, **EYM**, **ROCM**). W zależności od substratów biorących udział w reakcji oraz powstających produktów reakcji, możemy wyróżnić następujące rodzaje reakcji metatezy [249 - 256]:

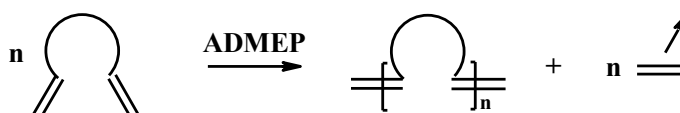
- metateza krzyżowa (ang. *Cross Metathesis* – **CM**) jeżeli $R^1 \neq R^2$ oraz homometateza (homodimeryzacja, ang. *Self-Cross Metathesis* – **S-CM**) jeżeli $R^1 = R^2$;



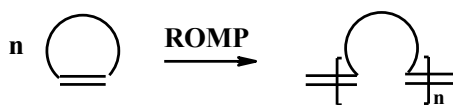
- metateza połączona z zamknięciem pierścienia (ang. *Ring Closing Metathesis* – **RCM**);



- metatetyczna polimeryzacja acyklicznych dienów (ang. *Acyclic Diene Metathesis* – **ADMEP**);



- metatetyczna polimeryzacja połączona z otwarciem pierścienia (ang. *Ring-Opening Metathesis Polymerization* – **ROMP**);



- metateza enyn lub alkeninów (ang. *Enyne Metathesis* – **EYM**);

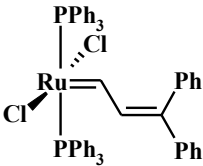
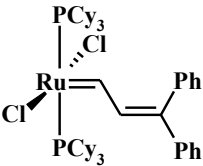
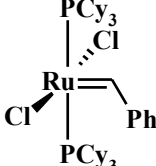
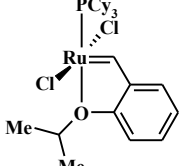
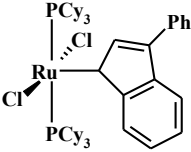
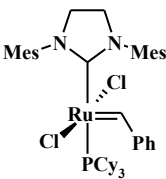
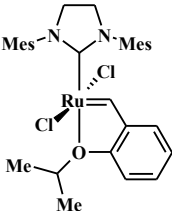
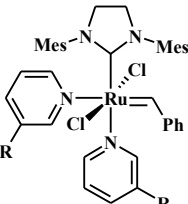
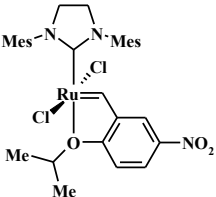
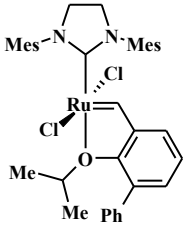
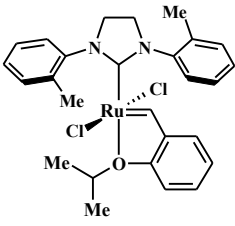
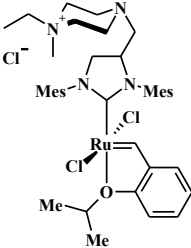
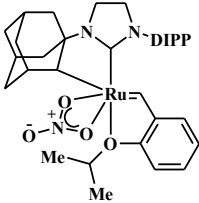
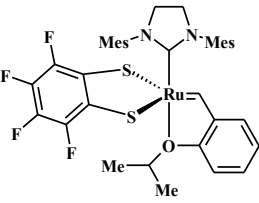
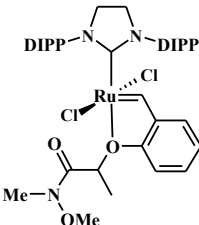
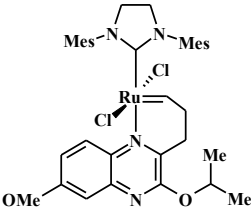
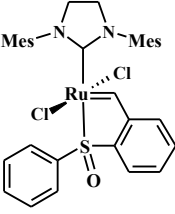
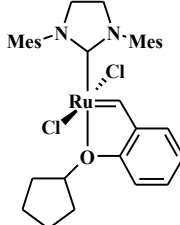
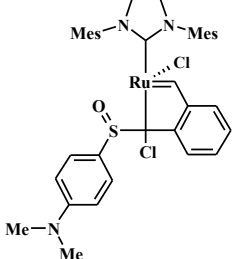


- otwarcie pierścienia sprzężone z metatezą krzyżową (ang. *Ring-Opening Cross Metathesis* – **ROCM**).



2. 4. 1. Rutenowe katalizatory metatezy

Historia rutenowych katalizatorów metatezy sięga 1965 roku, kiedy to po raz pierwszy Natta zastosował chlorek rutenu(III) (**69**) w reakcji polimeryzacji **ROMP** cyklobutenu oraz 3-metylocyklobutenu [258]. Prawie trzy dekady później, bo w 1992 roku Grubbs otrzymał pierwszy alkilidenowy kompleks rutenu (**70**) aktywny w reakcji polimeryzacji **ROMP** norbornenu [259]. Następnie z tego katalizatora (**70**) w wyniku zastąpienia dwóch ligandów trifenylfosfinowych (PPh₃) przez bardziej zasadowe ligandy tricykloheksylfosfinowe (PCy₃) uzyskał nowy kompleks rutenu (**71**), który okazał się być aktywny w reakcjach **CM**, **RCM** oraz polimeryzacji **ROMP** [260]. Otrzymane kompleksy charakteryzowały się dobrą stabilnością w obecności tlenu oraz wilgoci w porównaniu do wcześniej znanych karbenowych katalizatorów molibdenu oraz wolframu. Ponadto, kompleks rutenu (**71**) był również stabilny w rozpuszczalnikach organicznych, w kwasie octowym oraz w roztworze kwasu solnego w eterze dietylowym [260]. Od tego momentu nastąpił intensywny rozwój badań nad syntezą nowych rutenowych katalizatorów metatezy. Do najbardziej znanych katalizatorów rutenu, handlowo dostępnych można zaliczyć: katalizator Grubbsa I (**Gru-I**) [261, 262], katalizator Grubbsa II (**Gru-II**) [263, 264], oraz katalizator Grubbsa III generacji (**Gru-III**) [265], katalizator Hoveydy I (**Hov-I**) [266, 267] oraz katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**) [255, 268] (rysunek 14).

$\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$				
69	70	71	Gru-I	Hov-I
Natta (1965) [258]	Grubbs (1992) [259]	Grubbs (1993) [260]	Grubbs (1995) [261, 262]	Hoveyda (1998) [266, 267]
				
72	Gru-II	Hov-II	R = Br; Gru-IIIa R = H; Gru-IIIb	Nitro-I
Fürstner, Nolan, (1999) [269, 270]	Grubbs (1999) [263, 264]	Hoveyda (2000) [255, 268]	Grubbs (2002) [265]	Grela (2002) [271]
				
73	74	AqauMet®	75	76
Blechert (2002) [272]	Grubbs-Stewart (2007) [273]	Skowerski, Grela (2012) [274]	Grubbs (2013) [275, 276]	Hoveyda (2013) [277]
				
GreenCat®	77	78	79	80
Olszewski (2013) [278]	Williams (2016) [279]	Żukowska (2016) [280]	Grela (2018) [281]	Lemcoff (2020) [282]

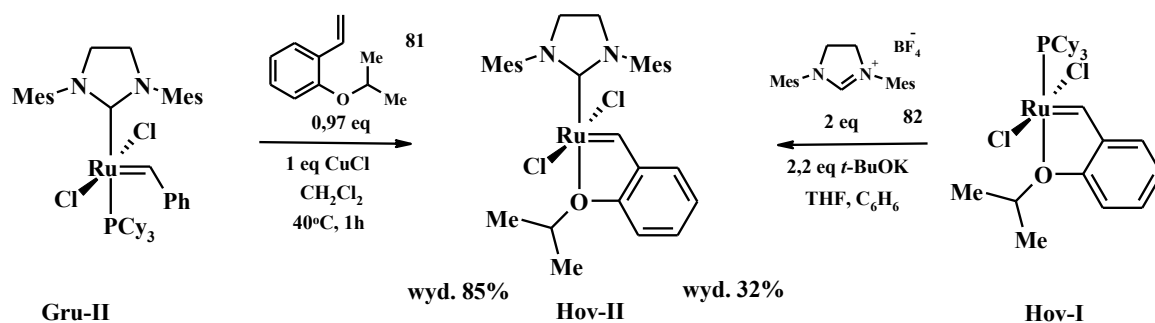
Rysunek 14. Chronologiczny rozwój rutenowych katalizatorów reakcji metatezy olefin.

Nowe w dalszym ciągu, pojawiające się kompleksy charakteryzują się wyższą aktywnością katalityczną w stosunku do wcześniej otrzymanych katalizatorów, lepszą stabilnością termiczną oraz większą selektywnością w reakcjach metatezy. Mogą być stosowane w rozpuszczalnikach przyjaznych dla środowiska, jak np. rozpuszczalny oraz aktywny kompleks znany pod nazwą handlową AqauMet® [274]. Na rysunku 14 przedstawiono wybrane katalizatory rutenowe uzyskiwane i w większości przypadków komercjalizowane w kolejnych latach. Znajdują się one w ofercie handlowej takich firm jak: Unicores Precious Metals Chemistry [283], Apeiron Synthesis S.A. [284], Strem Chemicals [285] czy Merck. Warto dodać, iż katalizatory oferowane przez polską firmę Apeiron Synthesis S.A. [284] są w głównej mierze efektem współpracy tej firmy z grupą Profesora K. Greli.

W następnym podrozdziale nieco więcej uwagi poświęcono katalizatorowi Hoveydy-Grubbsa II generacji **Hov-II**, ponieważ był on wykorzystany podczas prowadzonych w ramach niniejszej dysertacji reakcji homometatezy związków allilowych (typu $QCH_2CH=CH_2$) oraz układów 1-propenylowych (typu $QCH=CHCH_3$).

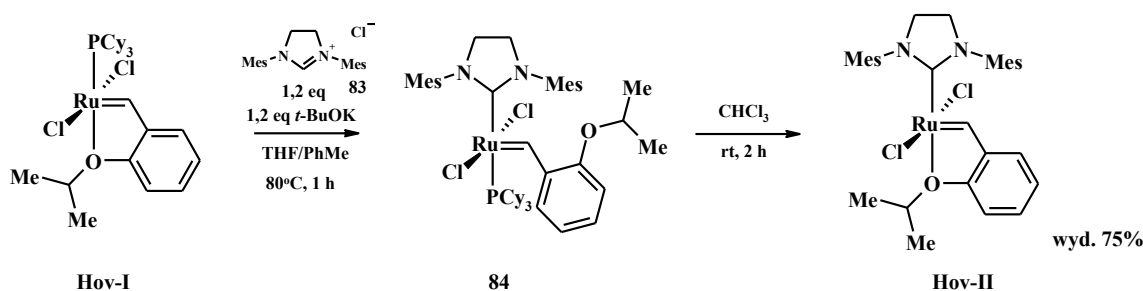
2. 4. 2. Katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji

W 2000 roku Hoveyda opracował metodę otrzymywania kompleksu **Hov-II**, zwyczajowo nazywanego katalizatorem Hoveydy-Grubbsa drugiej generacji. Kompleks **Hov-II** uzyskał w reakcji **Gru-IIa** z 1-izopropoksy-2-winylobenzenem (**81**) w obecności chlorku miedzi(I) - schemat 30 [268]. Podjął również próbę uzyskania tego związku z wykorzystaniem kompleksu **Hov-I**, w reakcji z ligandem karbenowym NHC, wygenerowanym z prekursora karbenowego (**82**) w obecności *tert*-butanolanu potasu [268]. W efekcie otrzymał **Hov-II** z o wiele niższą wydajnością niż w podejściu pierwszym (wydajność - 85%) wynoszącą zaledwie 32%.



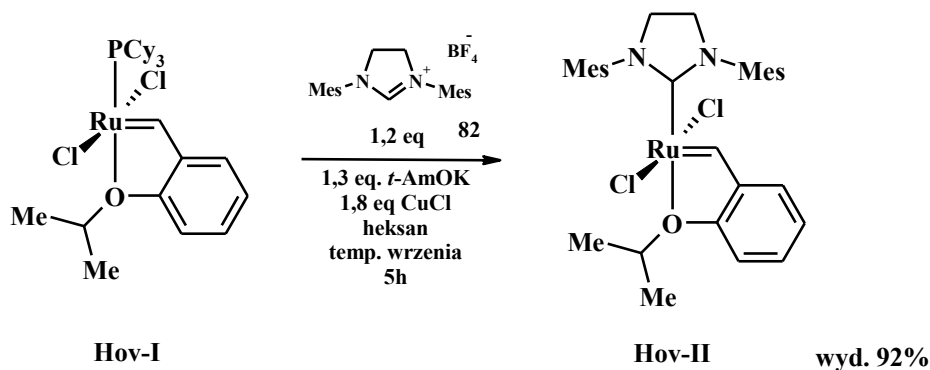
Schemat 30. Synteza katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**) - Hoveyda [268].

Równocześnie Blechert i współpracownicy również otrzymali ten sam kompleks **Hov-II** z wykorzystaniem związku **Hov-I**, ale w dwuetapowej syntezie z wydajnością wynoszącą 75% [286]. W pierwszym etapie w reakcji **Hov-I** z prekursorem karbenowym (**83**) w obecności *tert*-butanolanu, prowadzonej w mieszaninie rozpuszczalników THF/toluen powstawał stabilny produkt pośredni (**84**), zawierający zarówno styren jak i tricykloheksylofosfinę. Po usunięciu dotychczas stosowanych rozpuszczalników, w reakcji prowadzonej w chloroformie przez 2 godziny w temperaturze pokojowej produkt pośredni (**84**) ulegał przekształceniu w właściwy kompleks **Hov-II**, co przedstawiono na schemacie **31** [286].



Schemat **31**. Synteza katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**) - Blechert [286].

W wyniku modyfikacji warunków reakcji w metodzie syntezy katalizatora **Hov-II** z wykorzystaniem kompleksu **Hov-I**, udało się poprawić wydajność reakcji do 92%. Polegało to na zastąpieniu *tert*-butanolanu potasu poprzez *tert*-amylan potasu oraz zastosowanie dodatku chlorku miedzi [287].



Schemat **32**. Synteza katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**) - Grela [287].

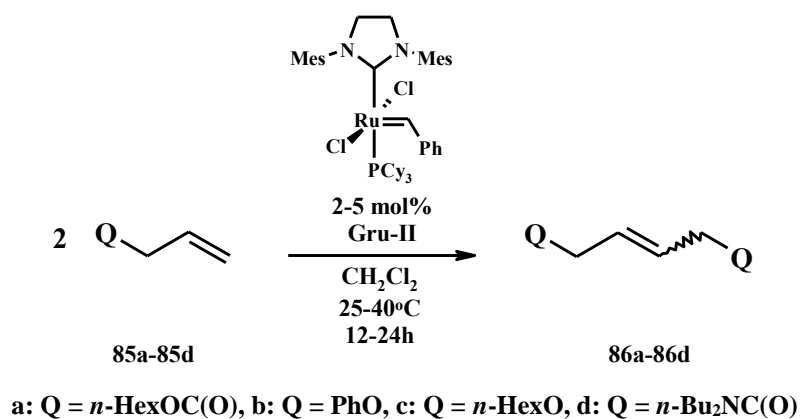
Katalizator **Hov-II** był często stosowany w reakcjach metatezy **CM** związków zawierających grupy elektrono-akceptorowe, przykładem może być reakcja z wykorzystaniem

akrylonitrylu [286, 288]. Efektywnie katalizuje reakcje polimeryzacji **RCM** rozbudowanych, podstawionych acyklicznych dienów [268]. Podobnie jak katalizator Hoveydy I generacji **Hov-II** może być odzyskany po reakcji, poprzez chromatografie kolumnową, a następnie użyty ponownie w reakcji metatezy olefin. Katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych katalizatorów w reakcjach metatezy olefin ze względu na wysoką stabilność na powietrzu oraz niewrażliwość na wilgoć.

2. 4. 3. Reakcja homometatezy w syntezie związków organicznych

W niniejszym paragrafie zostaną przedstawione wybrane przykłady otrzymywania 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu oraz 1,2-dipodstawionych pochodnych etenu w reakcji homometatezy odpowiednio związków allilowych (typu $QCH_2CH=CH_2$) oraz układów 1-propenylowych (typu $QCH=CHCH_3$) [289 - 298]. Ograniczono się do omówienia tylko reakcji homometatezy prowadzonych wobec handlowo dostępnych karbenowych katalizatorów rutenu, ponieważ zastosowane w pracy produkty **S-CM** uzyskiwano w reakcji katalizowanej przez powszechnie znany oraz komercyjnie dostępny katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji (**Hov-II**).

Bowden i współpracownicy opisali reakcje homometatezy szeregu związków allilowych, między innymi z grupą estrową (**85a**, $Q = n\text{-HexOC(O)}$), eterową (**85b-c**, $Q = \text{PhO}$, $n\text{-HexO}$) oraz amidową (**85d**, $Q = n\text{-Bu}_2\text{NC(O)}$) w obecności katalizatora Grubbsa II generacji (**Gru-II**, 2-5 mol%), co przedstawiono na schemacie **33** [289].

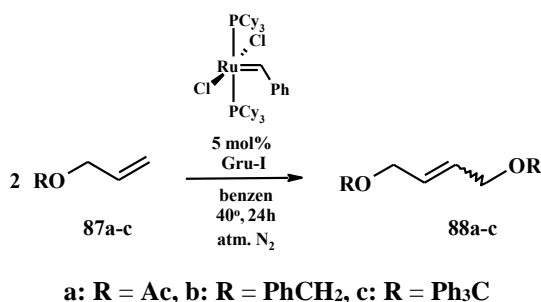


Schemat **33**. Otrzymywanie 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu w reakcji homometatezy związków allilowych wobec katalizatora Grubbsa II generacji [289].

Reakcje prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze od 25 do 40°C, w czasie od 12 do 24 godzin. Ilość użytego katalizatora, temperatura oraz czas procesu uzależnione były od

rodzaju grupy funkcyjnej w układzie allilowym. Na przykład, w reakcji homometatezy pochodnej amidu (**85d**, Q = *n*-Bu₂NC(O)) konieczne było zastosowanie aż 5 mol% katalizatora rutenu, podwyższenie temperatury do 40°C oraz wydłużenie czasu reakcji do 24 godzin. Produkty metatezy otrzymano z dobrą wydajnością (53-62%), z wyraźną przewagą faworyzowanego w reakcji metatezy izomeru *E* [289].

Kilka lat później, Burnell i Moulins przedstawili homometatezę substratów allilowych z ugrupowaniem eterowym wobec katalizatora Grubbsa I generacji (**Gru-I**, 5% mol). Reakcje prowadzono w benzenie, w temperaturze 40°C, przez 24 godziny, w atmosferze gazu obojętnego (azotu) - schemat **34** [290].

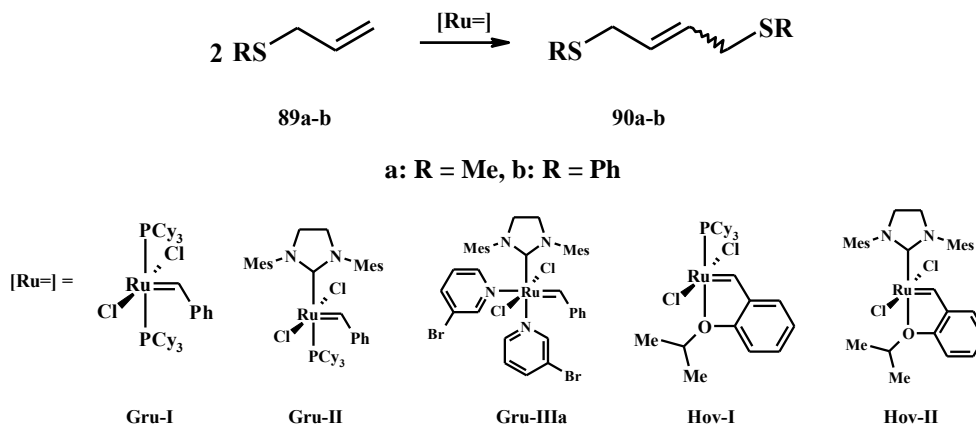


Schemat **34**. Reakcja homometatezy eterów allilowych wobec kompleksu Gru-I [290].

Pochodne 1,4-dpodstawione but-2-enu otrzymywano z wysoką *E*-stereoselektywnie (np. dla R = PhCH₂ (**87b**), stosunek izomerów *E/Z* = 7,9 : 1 (**88b**)), z wydajnością wynoszącą od 58 do 62%. Ponadto zaobserwowano, iż wydłużenie czasu reakcji wpływa na stosunek izomerów *E/Z*, jednak dzieje się to kosztem wydajności produktu końcowego [290]. Dla R = Ph₃C (**87c**) po 30 min., stosunek *E/Z* = 3,0 : 1, wydajność wynosiła 41%, natomiast po 4 godzinach, stosunek izomerów *E/Z* = 6,4 : 1, wydajność wzrosła do 64%, dalsze przedłużenie czasu procesu do 24 godzin, spowodowało znaczącą poprawę *E*-selektywności (*E/Z* = 7,9 : 1), przy równoczesnym spadku wydajności do 61% [290]. Podobne wyniki uzyskano dla pozostałych, przebadanych przez Autorów pracy związków.

W kilku publikacjach omówiono reakcję homometatezy homoallilowych sulfidów oraz tioli z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych katalizatorów Grubbsa oraz Hoveydy [291 - 293]. Mioskowski i współpracownicy przedstawili reakcję homometatezy allilowych sulfidów (MeSCH₂CH=CH₂ (**89a**) oraz PhSCH₂CH=CH₂ (**90a**)) z udziałem między innymi katalizatora **Gru-I** (5 mol%), prowadzoną w następujących warunkach: 0,1 M C₆D₆, temperatura pokojowa, 20 godzin (schemat **35**) [291]. Otrzymano produkty z wydajnością zaledwie 20-30% [291]. W tym samym czasie Grubbs i współpracownicy do reakcji metatezy sulfidu allilowo-metylowego (MeSCH₂CH=CH₂ (**89a**)) wykorzystali katalizator **Gru-II**

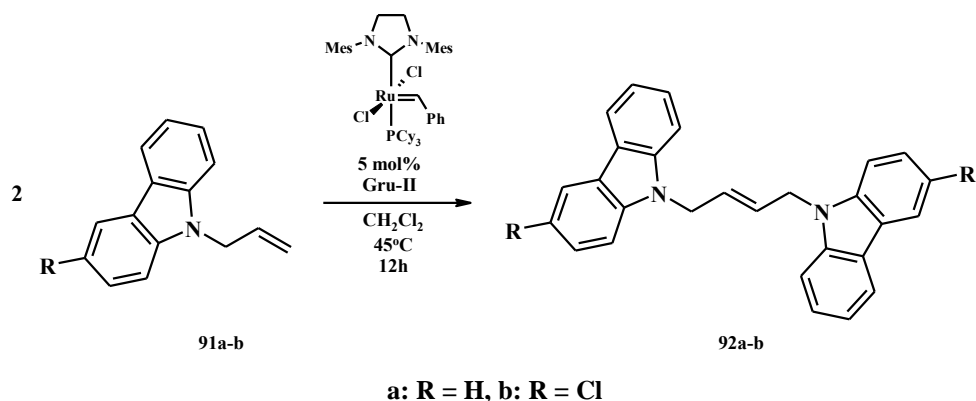
(5 mol%) (schemat 35) [292]. Zastosowane przez badaczy warunki (chlerek metylenu, 40 °C) pozwoliły na uzyskanie 1,4-bis(metylosulfido)but-2-enu (**90a**) jako mieszaniny dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, z wyraźną przewagą izomeru *E* (stosunek *E/Z* = 6 : 1), z wydajnością wynoszącą 69% [292].



Schemat 35. Otrzymywanie 1,4-dipodstawionych sulfidów but-2-enu w reakcji homometatezy sulfidów alilowych w obecności katalizatorów rutenu [291 - 293].

Kilka lat później, Chalker i współpracownicy opisali również reakcję homometatezy sulfidu alilowo-fenyłowego (**89b**) wobec dostępnych komercyjnie katalizatorów rutenu (Grubbsa I (**Gru-I**), II (**Gru-II**) oraz III (**Gru-IIIa**) generacji, Hoveydy I (**Hov-I**) oraz Hoveydy-Grubbsa II (**Hov-II**) generacji) [293]. Reakcję prowadzili przy użyciu 1 mol% kompleksu rutenu, w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Okazało się, że budowa chemiczna (strukturalna) katalizatora ma istotny wpływ na profil ich aktywności w procesie metatezy, a tym samym na wynik końcowy reakcji. Badacze stosując jako katalizatory kompleksy **Gru-II**, **Gru-IIIa**, **Hov-I** oraz **Hov-II** otrzymywali 1,4-bis(fenylosulfido)but-2-en (**90b**) z bardzo dobrą wydajnością wynoszącą od 59 do 84% [293]. Natomiast w przypadku katalizatora **Gru-I** zawierającego w swej sferze koordynacyjnej dwa ligandy tricykloheksylofosfinowe (PCy₃) produkt reakcji otrzymano z niewielką wydajnością wynoszącą 19% [293].

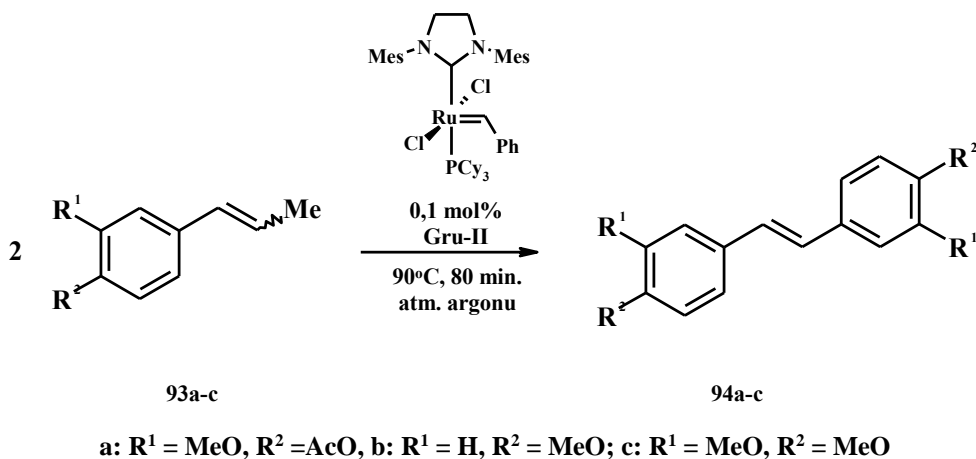
W kolejnej pracy omówiono reakcję homometatezy pochodnych karbazolu (**91a-b**) katalizowaną przez kompleks **Gru-II**, prowadzoną w chlorku metylenu, w temperaturze 45°C przez 12 godzin, co zobrazowano na schemacie 36 [295].



Schemat 36. Otrzymywanie pochodnych 1,4-bis(karbazolu)but-2-enu w reakcji **S-CM** pochodnych allilowych wobec **Gru-II** [295].

Pochodne 1,4-bis(karbazolu)but-2-enu otrzymywano z wydajnością: 90% dla **92a** (R = H) oraz 80% dla **92b** (R = Cl) [295].

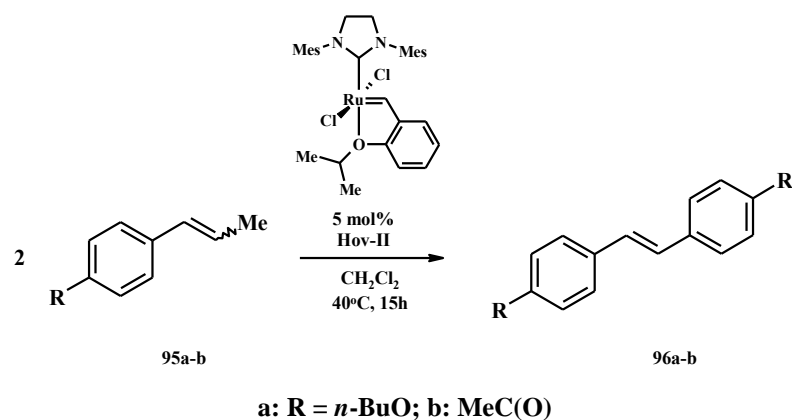
Hitce i współpracownicy przedstawili syntezę symetrycznych, pochodnych *trans*-stilbenu w reakcji homometatezy pochodnych (1-propenylo)benzenu (**93a-c**) w obecności niewielkiej ilości katalizatora **Gru-II** (0,1 mol%), bez udziału rozpuszczalnika, w temperaturze 90°C przez 80 minut, co przedstawiono na schemacie 37 [296].



Schemat 37. Synteza pochodnych *trans*-stilbenu w reakcji homometatezy pochodnych (1-propenylo)benzenu wobec kompleksu **Gru-II** [296].

Pochodne *trans*-stilbenu (**94a-c**) otrzymano z bardzo dobrą wydajnością wynoszącą od 84 do 95% [296].

W kolejnej pracy jej Autorzy przedstawili homometatezę *para* podstawionych pochodnych (1-propenylo)benzenu (**95a-b**), ale prowadzoną wobec katalizatora **Hov-II** (5 mol%), w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C przez 15 godzin - schemat **38** [298].



Schemat **38**. Synteza pochodnych 1,2-dipodstawionych etenu w reakcji homometatezy układów 1-propenyloch prowadzonej wobec **Hov-II** [298].

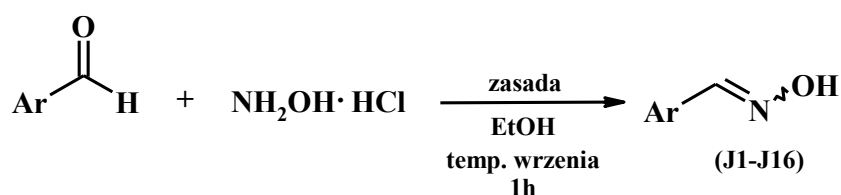
Produkty reakcji metatezy otrzymywano z dosyć dobrą wydajnością wynoszącą odpowiednio: 59% dla **96a** (R = *n*-BuO) oraz 93% dla **96b** (R = MeC(O)O) [298].

3. Część badawcza

3. 1. Synteza substratów

3. 1. 1. Synteza oksymów

Oksymy znane z literatury otrzymano metodą standardową [299, 300], w reakcji handlowo dostępnych aldehydów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, w obecności zasady (10% roztwór wodorotlenku sodu lub pirydyna), we wrzącym roztworze etanolu - schemat **39**.

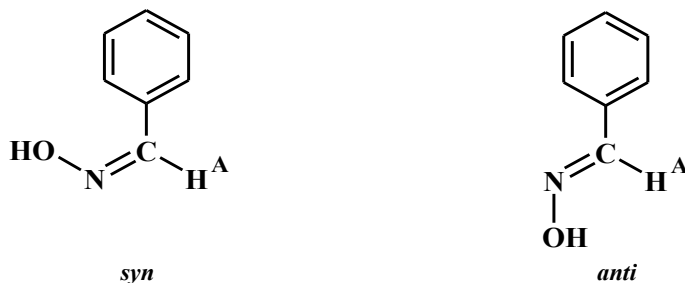


zasada: 10% roztwór NaOH lub pirydyna

Schemat **39**. Ogólny schemat otrzymywania oksymów.

Produkty wydzielone z mieszaniny poreakcyjnej oczyszczono poprzez krystalizację z roztworu etanolu. Jedyny wyjątek stanowił *syn*-benzaldoksym (**J16**), uzyskany w postaci bezbarwnego oleju [301], który został oczyszczony w wyniku destylacji próżniowej.

Oksymy występują w postaci dwóch różnych izomerów geometrycznych *syn* i *anti*, które rozróżnia się na podstawie wartości przesunięcia chemicznego sygnału (δ_{H} , ppm) na widmie ^1H NMR pochodzącego od protonu azometinowego (H^{A}) - rysunek **15**. Dla izomerów *syn* wartość przesunięcia chemicznego protonu azometinowego (H^{A}) (w benzaldoksymach) wynosi $\delta_{\text{H}} > 8$ ppm, podczas gdy izomery *anti* mają $\delta_{\text{H}} < 7,5$ ppm [302].



Rysunek **15**. Izomery geometryczne *syn* oraz *anti* benzaldoksymów [302].

W oparciu o powyższe dane ^1H NMR ustalono, iż w większości przypadków otrzymywano pochodne benzaldoksymów o konfiguracji *syn*, rzadko *anti*, a także mieszaninę dwóch izomerów *syn* i *anti*, których czystość określono na podstawie porównania uzyskanych wartości temperatur topnienia z wartościami literaturowymi (tabela 7) oraz wykonanej analizy ^1H NMR.

Zsyntezowane pochodne benzaldoksymów (**J1-J16**) posłużyły do syntezy tlenków nitryli (1,3-dipoli), czyli substratów do reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

Tabela 7. Wydajności syntez, stosunek izomerów geometrycznych *syn/anti* oraz temperatury topnienia uzyskanych oksymów, przewidzianych do otrzymywania tlenków nitryli.

Nr	Ar	<i>Syn/anti</i> ^{b)}	Wydajność [%]	T _{top.} [°C]	T _{top.} [°C] ^{lit.}
J1	4-MeOC ₆ H ₄	<i>syn</i>	58	57-58	63-66 [303] 43-45 [304]
J2	2-MeOC ₆ H ₄	<i>syn</i>	80	93-94	93-95 [305]
J3	4-ClC ₆ H ₄	<i>syn</i>	59	109-110	110 [306]
J4	3-ClC ₆ H ₄	<i>syn</i>	56	67-68	68-69,5 [37]
J5	2-ClC ₆ H ₄	<i>syn</i>	55	72-73	73 [307]
J6	1-naftyl	<i>syn</i>	38	95-97	96 [308]
J7	2-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>syn</i>	92	95-96	95 [309]
J8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	<i>syn</i>	82	129-130	128-130 [310]
J9	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	16	66	143-144	144-145 [311]
J10	2-BrC ₆ H ₄	<i>syn</i>	92	101-102	102 [312]
J11	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	<i>anti</i>	82	139-140	135-139 [313]
J12	2-MeC ₆ H ₄	<i>syn</i>	71	48-49	46-47 [314]
J13	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	<i>anti</i>	74	150-151	149-150 [315] 201-203 [316]
J14	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	<i>syn</i>	84	211-212	216-218 [317]
J15	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	2,5	86	124-125	125 [318]
J16	C ₆ H ₅ ^{a)}	<i>syn</i>	68	-	- [301]

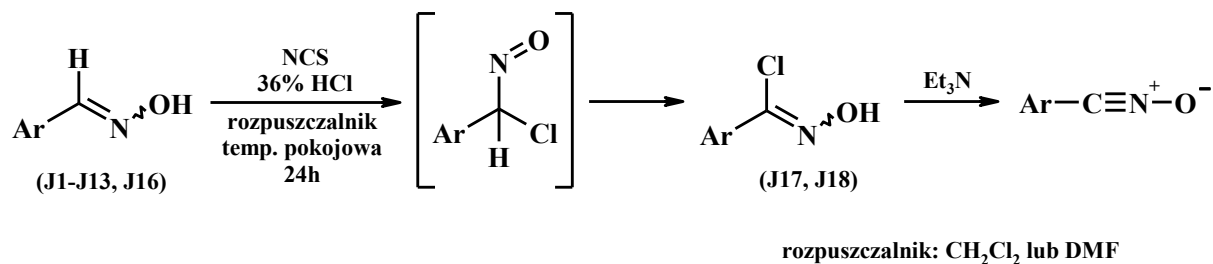
^{a)} bezbarwny olej, T_{wrz.} = 121°C, p = 15 Torr (literatura [301]: T_{wrz.} = 120-125°C, p = 15 Torr);

^{b)} stosunek izomerów geometrycznych *syn/anti*

3. 1. 2. Synteza tlenków nitryli

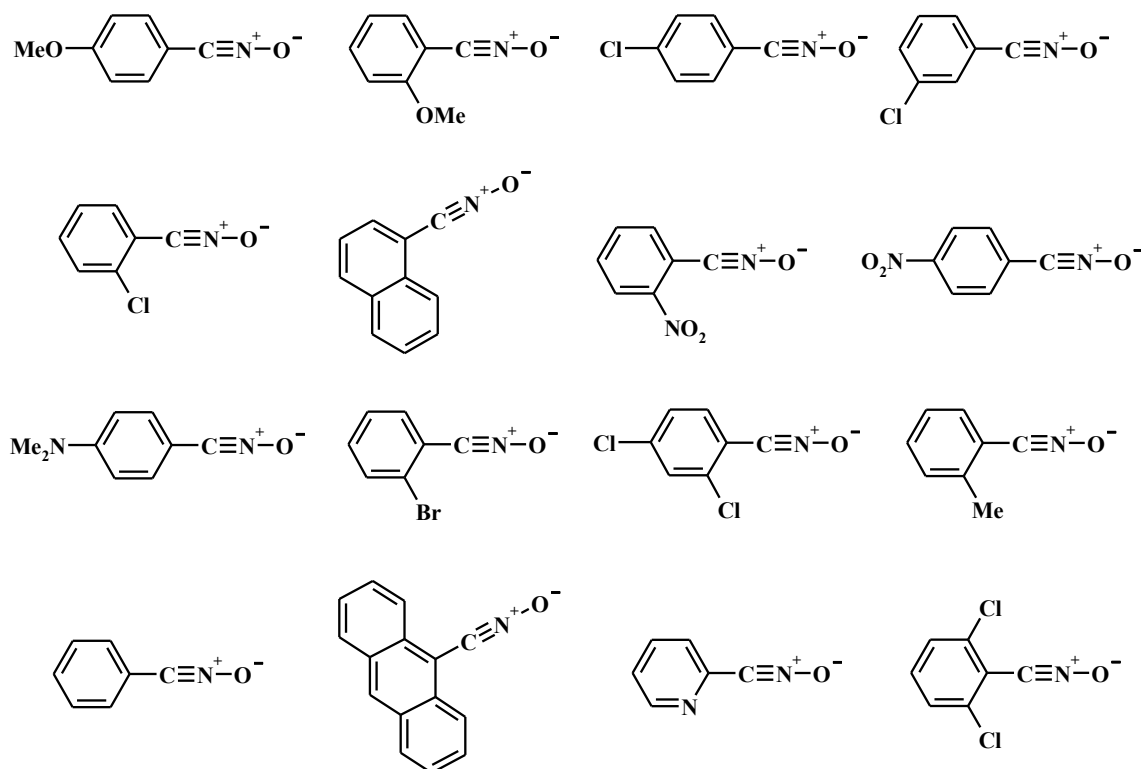
Tlenki nitryli (1,3-dipole) do reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, zsyntezowano z pochodnych benzaldoksydu (opisanych w podrozdziale 3. 1. 1.) oraz handlowo dostępnych oksymów – *syn*-antracen-9-ylokarboaldehydu i pirydyn-2-ylokarboaldehydu, z wykorzystaniem metody jedno- lub dwuetapowej. Różne warianty tych reakcji zostały szerzej omówione w części literaturowej, podrozdział 2. 1. 1. Jednakże, wybór właściwej metody syntezy zazwyczaj zależał od trwałości produktu reakcji - tlenku nitrylu.

Tlenki benzonitryli o różnej trwałości stosowane w prowadzonych badaniach syntetycznych otrzymywano głównie metodą dwuetapową, ale w wariantcie „*one-pot*”. Metoda ta polegała na tym, że w pierwszym etapie z benzaldoksydów (**J1-J13**, **J16**) otrzymywano chlorki oksymoilowe w reakcjach chlorowania, prowadzonych za pomocą nadmiaru *N*-chloroimidu kwasu bursztynowego (1,1 eq), w odpowiednim rozpuszczalniku (w chlorku metylenu lub DMF), w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. W celu inicjacji reakcji chlorowania do mieszaniny reakcyjnej dodano 36% roztwór kwasu solnego (jednej kropli lub większej ilości, w zależności od skali prowadzonej syntezy). W wyniku zainicjowania reakcji obserwowano przejściową zmianę barwy roztworu na niebiesko-zieloną, co świadczyło o powstawaniu produktu pośredniego, tj. nitro-chloro związku, który ostatecznie przekształcał się w chlorek oksymoilowy (schemat 40) [319]. Uzyskiwane chlorki oksymoilowe nie były oczyszczane i wydzielane z mieszaniny reakcyjnej, za wyjątkiem chlorku *N*-hydroksypirydyn-2-ylokarboksylimidoilowego (**J17**) oraz chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**). Chlorki oksymoilowe **J17** i **J18** zostały wydzielone i oczyszczone w celu ustalenia wydajności pośredniego etapu syntezy (schemat 40). W kolejnym etapie, z odpowiedniego chlorku oksymoilowego generowano *in situ* tlenek benzonitrylu w reakcji dehydrohalogenacji prowadzonej przy użyciu nadmiaru trietyloaminy (1,2 eq), którą dodawano w jednej porcji lub powoli wprowadzono do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej lub w 40°C [320, 321]. Należy podkreślić, że tlenki benzonitryli nie były wydzielane z mieszaniny reakcyjnej. Dzięki wprowadzeniu do mieszaniny reakcyjnej dipolarofila generowany *in situ* tlenek od razu reagował z obecnym w układzie reakcyjnym dipolarofilem. Zwykle też - zależnie od trwałości - ulegał on w mniejszym lub większym stopniu reakcji dimeryzacji.



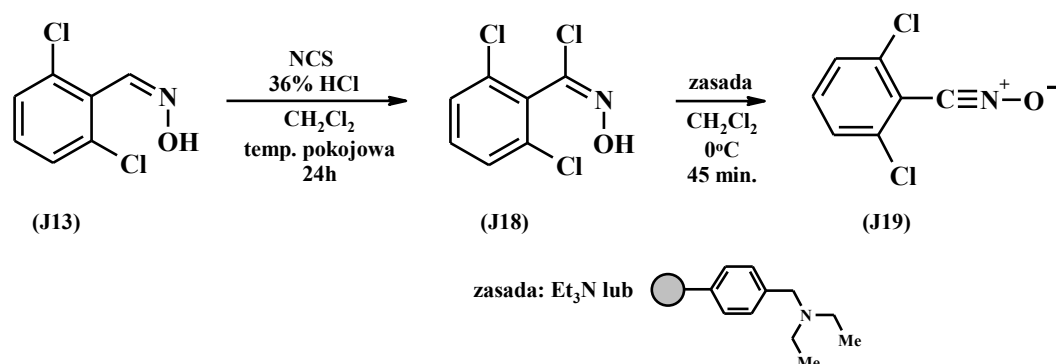
Schemat 40. Ogólny schemat otrzymywania tlenków nitryli - metoda dwuetapowa.

W ten sposób zsyntezowano szereg wymienionych poniżej tlenków benzonitryli, które charakteryzowały się dosyć zróżnicowaną trwałością, co związane jest z ich budową strukturalną, w tym lokalizacją podstawników w pierścieniu fenylowym. Otrzymane tlenki to: tlenek 4-metoksybenzonitrylu, tlenek 2-metoksybenzonitrylu, tlenek 4-chlorobenzonitrylu, tlenek 3-chlorobenzonitrylu, tlenek 2-chlorobenzonitrylu, tlenek naftalen-1-ylokarbonitrylu, tlenek 2-nitrobenzonitrylu, tlenek 4-nitrobenzonitrylu, tlenek 4-*N,N*-dimetyloaminobenzonitrylu, tlenek 2-bromobenzonitrylu, tlenek 2,4-dichlorobenzonitrylu, tlenek 2-metylobenzonitrylu, tlenek benzonitrylu, tlenek antracen-9-ylokarbonitrylu, tlenek pirydyn-2-ylokarbonitrylu oraz tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu - rysunek 16.



Rysunek 16. Tlenki benzonitryli otrzymane metodą „one-pot” w obecności dipolarofila.

Jak wspomniano wcześniej trwały tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) otrzymywano metodą dwuetapową. Najpierw z 2,6-dichlorobenzaldoksymu (**J13**) w reakcji chlorowania (prowadzonej wobec NCS-u, z dodatkiem 36% roztworu kwasu solnego, w chlorku metylenu) uzyskiwano chlorek 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**), który wydzielono z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczono. Produkt ten otrzymano praktycznie z ilościową wydajnością wynoszącą ponad 98% [320]. W drugim etapie, po uprzednim ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury poniżej 0°C, z chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**) generowano *in situ* tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) za pomocą zasady (schemat 41).



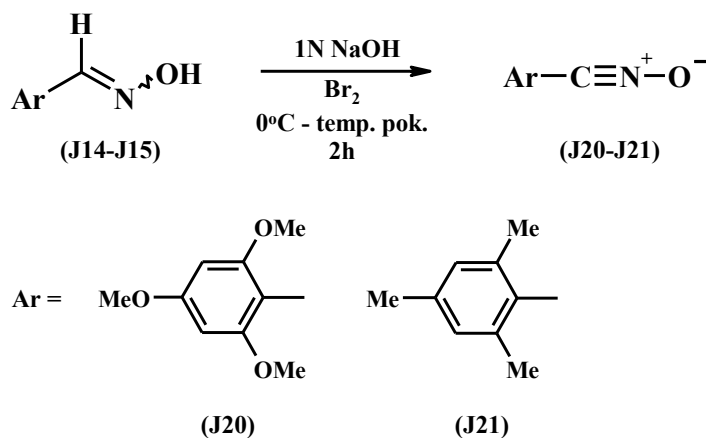
Schemat 41. Otrzymywanie tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) - metoda dwuetapowa.

Rolę zasady pełniła na ogół używana w nadmiarze trietyloamina (około 1,2 eq), którą dopiero po rozcieńczeniu chlorkiem metylenu (w stosunku objętościowym 0,84 : 1,5) powoli wkraplano do intensywnie mieszanego układu reakcyjnego przez 30 minut, po czym mieszanie kontynuowano przez kolejne 15 min. Po przemyciu mieszaniny poreakcyjnej wodą destylowaną z lodem, celem usunięcia powstałej w wyniku reakcji soli (chlorowodoru trietyloaminy), warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, a po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej otrzymywano produkt końcowy – tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) z wydajnością powyżej 98% [320, 322]. W reakcji dehydrohalogenacji oprócz powszechnie znanej trietyloaminy, zastosowano nieopisaną jak dotąd w tej roli, handlowo dostępną, immobilizowaną zasadę - *N,N*-dietyloaminometylo-polistyren [322]. Zasadę dodawano w nadmiarze (około 1,2 eq) do mieszaniny reakcyjnej, po czym całość mieszano w zadanej wcześniej temperaturze przez 45 min. Po zakończeniu reakcji, powstały immobilizowany chlorowodorek *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu odsączono z mieszaniny poreakcyjnej i po przeprowadzonej regeneracji przy użyciu 10% wodorowęglanu(IV) potasu, stosowano go z powodzeniem w kolejnych reakcjach. Po usunięciu soli (immobilizowanego chlorowodoru), bez potrzeby przemycania wodą

destylowaną, odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej i otrzymano tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) z wydajnością powyżej 98% [322]. W porównaniu z wcześniej proponowaną metodą z wykorzystaniem trietyloaminy jako zasady w reakcji dehydrohalogenacji, procedura z wykorzystaniem *N,N*-dietyloaminometylo-polisterynu może być szczególnie użyteczna w przypadkach, gdy reagenty i produkty są wrażliwe na działanie wody.

Zasadniczą zaletą opisaney metody dwuetapowej „one-pot” jest jej uniwersalność, znajduje zastosowanie do syntezy nietrwałych tlenków nitryli (tlenek benzonitrylu, tlenek 3-chlorobenzonitrylu), które zaraz po wygenerowaniu z odpowiedniego chlorku oksymoilowego ulegają dimeryzacji do pochodnych furoksanu, jak również do otrzymywania trwałych tlenków (tlenek antracen-9-ylokarbonitrylu, tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**)). Nie można tego samego powiedzieć o metodzie jednoetapowej, która znajduje wyłącznie zastosowanie do syntezy trwałych tlenków nitryli, co opisano poniżej.

Tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**) otrzymywano alternatywną metodą jednoetapową opisaną przez Grundmanna w jednej z jego pierwszych prac [28]. W reakcji utleniania odpowiednich benzaldoksymów (**J14** i **J15**) w roztworze wodorotlenku sodu, za pomocą bromianu sodu(I), generowanego z NaOH oraz Br₂, w temperaturze 0°C - schemat 42.



Schemat 42. Jednoetapowa metoda otrzymywania tlenków: 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**) [28].

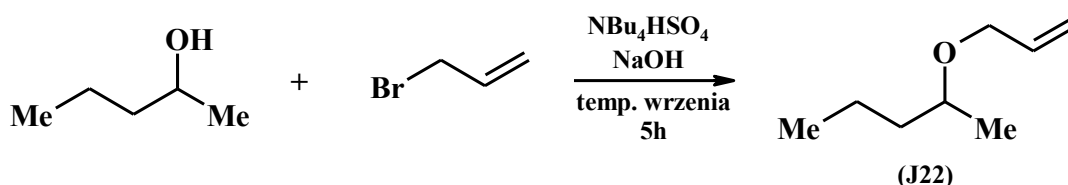
Reakcje prowadzono początkowo w temperaturze 0°C, a następnie w temperaturze pokojowej, przez 2 godziny. W celu oczyszczenia wydzielonych produktów z mieszaniny poreakcyjnej, przeprowadzono krystalizację z metanolu, otrzymując tlenek

2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**), odpowiednio z wydajnością 82% i 79%.

3. 1. 3. Synteza eteru allilowo-1-metylobutyłowego oraz 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -D-glukofuranozy

Etery allilowo-alkilowe wg literatury otrzymuje się klasyczną metodą Williamsona z licznymi modyfikacjami, a zatem w reakcji alkoholanu sodu (najczęściej generowanego z alkoholu za pomocą wodoru sodu) z halogenkiem allilu [323, 324]. Wadą tej metody jest konieczność stosowania niebezpiecznego utleniacza - wodoru sodu, co również wiąże się z koniecznością prowadzenia reakcji w atmosferze gazu obojętnego, w warunkach ściśle bezwodnych. W związku z tym, wybrano alternatywną drogę syntezy eterów, mianowicie metodę opartą na prowadzeniu reakcji w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC) [197, 233, 325, 326].

Eter allilowo-1-metylobutyłowy (**J22**) (znany z literatury [327]) został zsyntezowany tą metodą, w reakcji allilowania dostępnego handlowo 2-pentanolu przy użyciu bromku allilu (w ilości 10 eq nadmiaru w stosunku do 2-pentanolu), który pełnił także rolę medium reakcyjnego - schemat 43. Reakcję prowadzono w obecności wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniumowego (katalizatora PTC) oraz zmikronizowanego wodorotlenku sodu, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez 5 godzin.

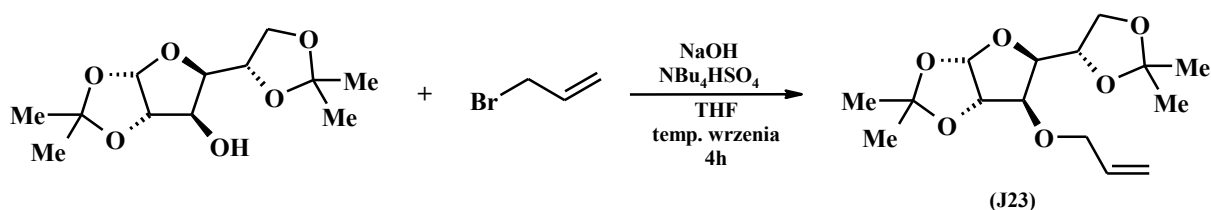


Schemat 43. Otrzymywanie eteru allilowo-1-metylobutyłowego (**J22**) w warunkach PTC.

W celu wydzielenia pożądanego produktu reakcji, najpierw roztwór zdekantowano z nad osadu, który następnie dwukrotnie przemywano heksanem. Połączone fazy organiczne przeniesiono do rozdzielacza i przemywano siedmiokrotnie wodą destylowaną, po czym fazę wodną odrzucono, a organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu. Następnie środek suszący odsączono, mieszaninę oczyszczono przy użyciu węgla aktywnego Norit CN-1, a po przesączeniu odparowano lotne frakcje na wyparce próżniowej. Finalnie, po

przedestylowaniu pozostałości otrzymano eter allilo-1-metylobutyłowy (**J22**) w postaci bezbarwnej cieczy ($T_{\text{wrtz.}} = 130^{\circ}\text{C}$) z wydajnością 64%.

Po przeanalizowaniu dostępnych metod syntezy, 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -*D*-glukofuranozę (**J23**) [328 - 330] otrzymano podobnie, jak opisany wcześniej eter allilowo-1-metylobutyłowy (**J22**). Do rozpuszczonego w tetrahydrofuranie 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- α -*D*-glukofuranozy dodano bromek allilu (w ilości 2,5 nadmiaru w stosunku do alkoholu). Reakcję prowadzono wobec wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego (katalizator PTC) oraz sproszkowanego wodorotlenku sodu, w temperaturze wrzenia przez 4 godziny - schemat 44.

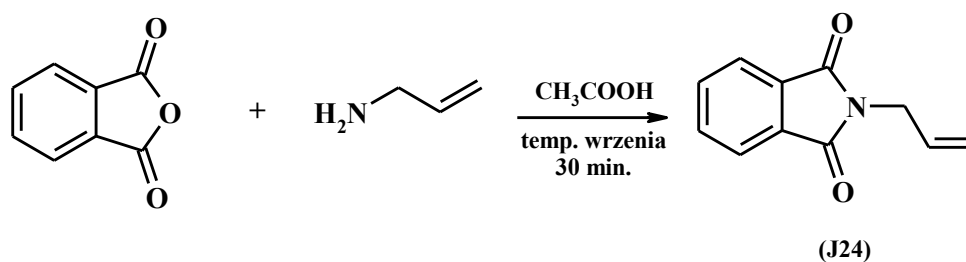


Schemat 44. Otrzymywanie 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -*D*-glukofuranozy (**J23**) w warunkach PTC.

Po odparowaniu na wyparce rotacyjnej lotnych frakcji, nadmiaru bromku allilu oraz częściowo tetrahydrofuranu, do pozostałości dodano chlorek metylenu i przemywano wodą destylowaną w celu usunięcia rozpuszczalnych w wodzie związków, głównie soli. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, następnie usunięciu środka suszającego, z warstwy organicznej odparowano chlorek metylenu, uzyskując czysty produkt z wydajnością wynoszącą 72%.

3. 1. 4. Synteza *N*-alliloftalimidu

N-alliloftalimid (**J24**) (znany z literatury [331 - 334]), otrzymano wg procedury opisanej przez Stillego i Beckera dla syntezy *N*-(metyloallilo)ftalimidu [205], w reakcji bezwodnika ftalowego z alliloaminą (stosowano 1,5 eq nadmiaru w stosunku do bezwodnika ftalowego), prowadzonej we wrzącym lodowatym kwasie octowym przez 30 minut - schemat 45.

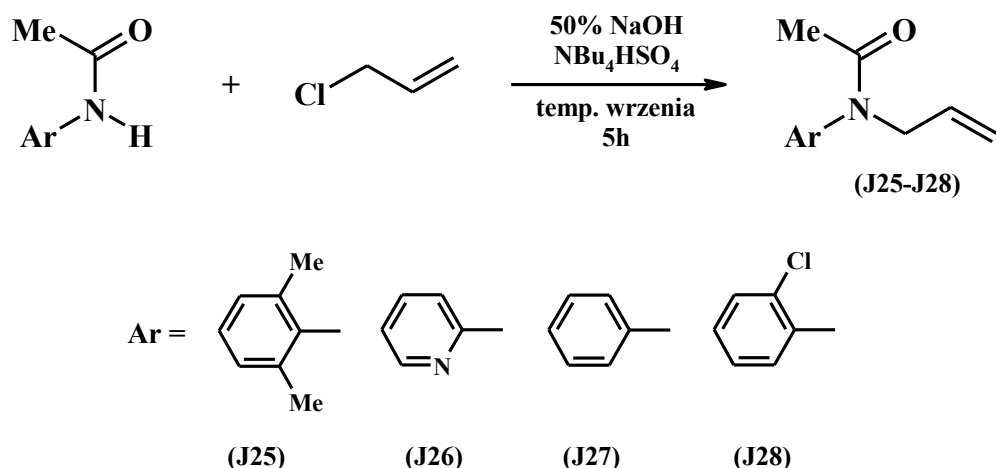


Schemat 45. Otrzymywanie *N*-alliloftalimidu (**J24**).

Po odparowaniu lodowatego kwasu octowego na wyparce rotacyjnej, suchą pozostałość poddano krystalizacji z etanolu, otrzymując *N*-alliloftalimid (**J24**) w postaci białego ciała stałego z wydajnością 60%. Wybór akurat tej metody syntezy spośród innych był podyktowany dostępnością substratu, tj. bezwodnika ftalowego. *N*-alliloftalimid (**J24**) wykorzystano do syntezy *N*-(1-propenylo)ftalimidu (w reakcji migracji wiązania podwójnego) i 1,4-bis(*N*-ftalimido)but-2-enu (w reakcji homometatezy - wątek zrealizował zespół Prof. C. Pietraszuka z UAM). Obie wymienione powyżej pochodne wykorzystano jako dipolarofile w reakcjach cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli.

3. 1. 5. Synteza *N*-allilo-*N*-aryloacetamidów w warunkach PTC

W niniejszym podrozdziale omówiono syntezę *N*-allilo-*N*-aryloacetamidów, tj.: *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamidu (**J25**), *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**), *N*-allilo-*N*-fenyloacetamidu (**J27**) [204, 335] oraz *N*-allilo-*N*-(2-chlorofenylo)acetamidu (**J28**) [204, 336]. Wymienione związki otrzymano korzystając z procedur opisanych w literaturze [193, 204] w wyniku reakcji allilowania odpowiednich *N*-aryloacetamidów (dostępnych handlowo, bądź uprzednio uzyskanych w reakcji acylowania aminy bezwodnikiem octowym) za pomocą chlorku allilu (w ilości 3 eq nadmiaru w stosunku do *N*-aryloamidu), który pełnił również rolę rozpuszczalnika w tych reakcjach - schemat 46.



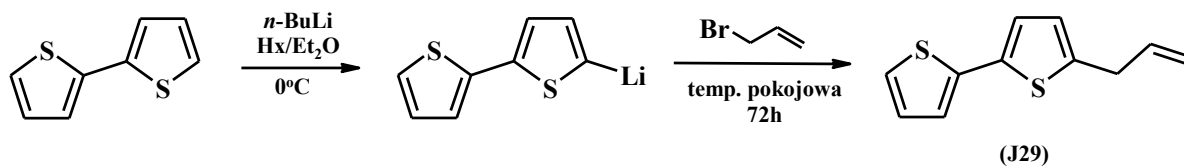
Schemat 46. Ogólny schemat syntezy *N*-allilo-*N*-aryloacetamidów (**J25-J28**) w warunkach PTC.

Jako czynnik deprotonujący *N*-aryloacetamid oraz wiążący tworzący się chlorowódor stosowano wodny, 50% roztwór wodorotlenku sodu. Reakcje prowadzono w obecności katalizatora przeniesienia międzyfazowego (wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego w ilości 10% mol. w stosunku do *N*-aryloacetamidu), w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przez 5 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńczano wodą destylowaną, po czym nadmiar chlorku allilu odparowano na wyparce rotacyjnej, a pozostałość przemyto heksanem (lub chlorkiem metylenu w przypadku *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**)) w celu ilościowego wydzielenia produktu reakcji. Z warstwy organicznej po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt reakcji poddano procesowi oczyszczania. *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (**J25**) oraz *N*-allilo-*N*-(2-chlorofenylo)acetamid (**J28**) oczyszczono przy użyciu węgla aktywnego Norit CN-1 (zanieczyszczenia efektywnie adsorbowały się na węglu), otrzymując oczekiwane produkty w postaci olejów z wydajnością, odpowiednio 56% i 74%. Czysty *N*-allilo-*N*-fenyloacetamid (**J27**) uzyskano w wyniku krystalizacji z etanolu, w postaci białego ciała stałego z wydajnością 76%. Natomiast z surowego produktu, tj. *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**) początkowo próbowano usunąć zanieczyszczenia widoczne na widmie ^1H NMR, czyli pozostałości nieprzereagowanego *N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu oraz bliżej niezidentyfikowane związki organiczne za pomocą węgla aktywnego Norit CN-1, jednak nie przyniosło to oczekiwanego rezultatu. W ostateczności związek ten oczyszczono na drodze chromatografii kolumnowej na silikażelu, stosując mieszaninę octanu etylu i heksanu (w stosunku objętościowym 2 : 3) jako eluent. *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**) otrzymano w postaci żółtego oleju z wydajnością 53%.

Wszystkie uzyskane, w ten sposób *N*-allilo-*N*-aryloacetamidy wykorzystano jako substraty do syntezy *N*-arylo-*N*-(1-propenylo)acetamidów w reakcji migracji wiązania podwójnego. Otrzymane w ten sposób enamidy wykorzystano jako dipolarofile w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Ponadto *N*-allilo-*N*-fenyloacetamid (**J27**) posłużył do otrzymania w procesie homometatezy 1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu – dipolarofila do reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Warto również podkreślić, iż *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (**J25**) i *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (**J26**), jak dotąd nie zostały opisane w literaturze.

3. 1. 6. Synteza 5-allilo-2,2'-bitiofenu (5-(2-propenylo)-2,2'-bitiofenu)

5-Allilo-2,2'-bitiofen (5-(2-propenylo)-2,2'-bitiofen) (**J29**) otrzymywano z dostępnego handlowo 2,2'-bitiofenu w dwuetapowej reakcji (schemat 47), według procedury opracowanej w zespole przez dr M. Filapka, w czasie realizacji pracy doktorskiej [337] i opisanej w artykule [321], którego jestem współautorem.



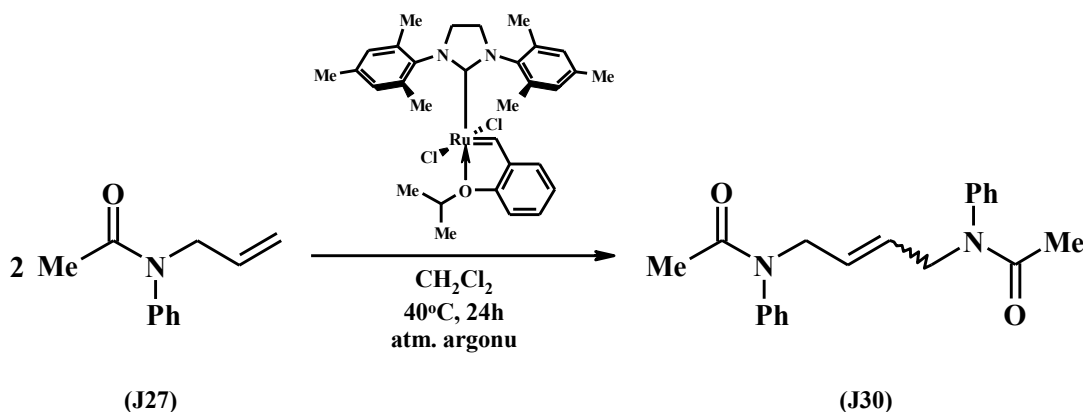
Schemat 47. Dwuetapowa synteza 5-allilo-2,2'-bitiofenu (**J29**) z 2,2'-bitiofenu [321].

W pierwszej kolejności 2,2'-bitiofen rozpuszczono w nasyconym argonem układzie rozpuszczalników – heksan oraz eter dietylowy (w stosunku objętościowym 7 : 3), a po ochłodzeniu do temperatury poniżej 0°C, poddano reakcji litiowania za pomocą *n*-butylolitu. Odczynnik litiujący dodawano powoli i przy niedomiarze, w ilości 0,8 eq w stosunku do 2,2'-bitiofenu w celu ograniczenia powstawania produktu ubocznego, tj. 5,5'-dilitio-2,2'-bitiofenu. Następnie po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, powstały 5-litio-2,2'-bitiofen (bez wstępnego oczyszczania) potraktowano bromkiem allilu. W trakcie prowadzonej syntezy zaobserwowano zmianę barwy mieszaniny reakcyjnej z żółtej, poprzez pomarańczową, aż do brązowej oraz stopniowe wytrącanie się osadu. Dodatkowo postęp reakcji monitorowano przez cały czas przy użyciu analizy TLC. Po upływie 72 godzin z mieszaniny poreakcyjnej odparowano na wyparce rotacyjnej lotne frakcje, w tym nieprzereagowany bromek allilu. Z uzyskanej pozostałości wydzielono 5-allilo-2,2'-bitiofen (**J29**) z wydajnością 67%, z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej na silikażelu,

stosując heksan jako fazę ruchomą. Wydzielony produkt zawierał nieprzereagowany 2,2'-bitiofen (w ilości poniżej 20%) oraz dipodstawioną pochodną – 5,5'-diallilo-2,2'-bitiofen (w ilości poniżej 1%). Obecny w produkcie reakcji, tj. 5-allilo-2,2'-bitiofenie (**J29**), nieprzereagowany 2,2'-bitiofen był inertny w stosunku do dalszych przekształceń (reakcja migracji wiązania podwójnego oraz reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej), jakim był poddawany allilobitiofen, dlatego zaprzestano jego ponownego oczyszczania. Z kolei zawartość 5,5'-diallilo-2,2'-bitiofenu była na tyle niska, iż nie wpływało to ani na reakcję cykloaddycji, ani też na proces wydzielania izoksazolin z motywem bitiofenowym.

3. 1. 7. Synteza 1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu

1,4-Bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-en (**J30**) otrzymano na drodze reakcji homometatezy *N*-allilo-*N*-fenyloacetamidu (**J27**, opisany w podrozdziale 3. 1. 5.), prowadzonej w obecności katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji (7% mol.), we wrzącym chlorku metylenu, w atmosferze argonu, przez 24 godziny - schemat 48 [322].

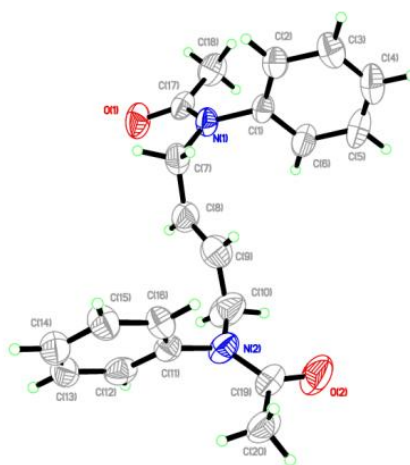


Schemat 48. Synteza (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**) w reakcji homometatezy *N*-allilo-*N*-fenyloacetamidu (**J27**) [322].

Po zakończeniu reakcji z mieszaniny poreakcyjnej odparowano rozpuszczalnik, następnie podjęto próbę wydzielenia z zatężonej mieszaniny produktu reakcji przy użyciu chromatografii kolumnowej na silikażelu. Celem usunięcia katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji początkowo jako fazę ruchomą zastosowano heksan, później mieszaninę heksanu i chlorku metylenu, a ostatecznie pożądany produkt reakcji wymyto z kolumny chromatograficznej przy użyciu chlorku metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika okazało się, że produkt reakcji zanieczyszczony jest żółtym, gęstym olejem, którym najprawdopodobniej był nieprzereagowany substrat lub uboczny produkt metatezy, np.

N-fenylo-*N*-(1-propenylo)acetamid. Próby oczyszczenia pożądanego produktu na drodze krystalizacji z heksanu zakończyły się sukcesem, otrzymano czysty (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-en (**J30**) w postaci białego osadu, z wydajnością 80%. Za pomocą spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR potwierdzono, iż oczekiwany produkt reakcji otrzymano w postaci dwóch izomerów konfiguracyjnych (*E* i *Z*), z dosyć wyraźną przewagą faworyzowanego ze względów sterycznych izomeru *E* (stosunek izomerów *E/Z* = 12).

Monokryształ, który uzyskano w wyniku krystalizacji poddano rentgenowskiej analizie strukturalnej. Okazało się, że jest to izomer (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**) - rysunek 17.



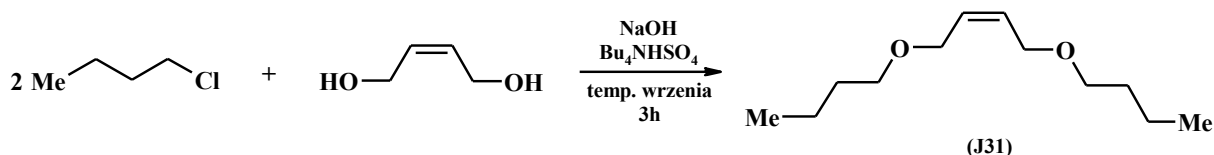
Rysunek 17. ORTEP - struktury krystalograficznej (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**).

Przedstawioną procedurę syntezy (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**) opracowano we współpracy z zespołem Prof. Pietraszuka, podczas stażu odbytego w Zakładzie Chemii Metaloorganicznej, na Uniwersytecie im. A. Mickiewicza w Poznaniu, w ramach projektu „TWING – Transfer Wiedzy Nauka – Gospodarka: Program stypendialny”. Wartym podkreślenia jest to, że jak do tej pory jest to jedyna droga syntezy tego związku oraz podobnych pochodnych 2-buteny.

3. 1. 8. Synteza (*Z*)-1,4-dibutoksybut-2-enu

Znany z literatury (*Z*)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**) [338] zsyntezowano w reakcji alkilowania handlowo dostępnego (*Z*)-2-buten-1,4-diolu za pomocą 1-chlorobutanu (w ilości 4,2 eq nadmiaru w stosunku do (*Z*)-2-buten-1,4-diolu), w warunkach katalizy przeniesienia

międzyfazowego, wg przepisu z [326] (schemat 49). Reakcję prowadzono w obecności katalizatora przeniesienia międzyfazowego, podobnie jak we wcześniej opisanych syntezach (eterów allilowo-alkilowych oraz *N*-allilo-*N*-aryloacetamidów), wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniumowego oraz sproszkowanego wodorotlenku sodu (jako czynnika deprotonującego), w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przez 3 godziny.



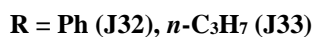
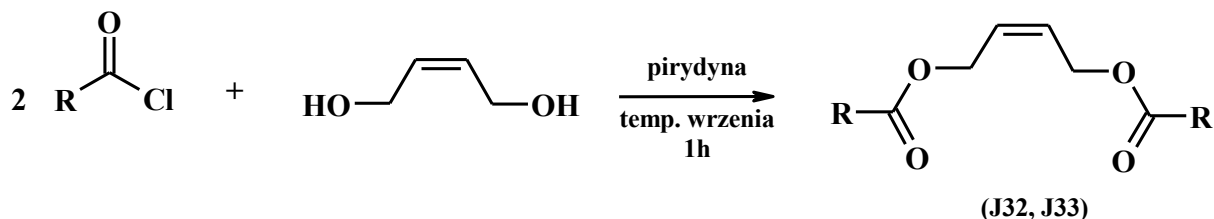
Schemat 49. Otrzymywanie (Z)-1,4-dibutoksybut-2-enu (**J31**) w warunkach PTC.

Produkt oczyszczano wstępnie przy użyciu węgla aktywnego Norit CN-1, a ostatecznie przeprowadzono destylację próżniową otrzymując (Z)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**) w postaci bezbarwnego oleju ($T_{\text{wrz.}} = 139^{\circ}\text{C}$, $p = 27$ Torr), z wydajnością 47%.

(Z)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**) posłużył jako substrat do reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej oraz reakcji migracji wiązania podwójnego.

3. 1. 9. Synteza dibenzoesanu (Z)-2-buten-1,4-dyilu i dibutenianu (Z)-2-buten-1,4-dyilu

Dibenzoesan (Z)-2-buten-1,4-dyilu (**J32**) [339] i dibutenian (Z)-2-buten-1,4-dyilu (**J33**) otrzymano w wyniku reakcji acylowania (Z)-2-buten-1,4-diolu za pomocą, odpowiednio: chlorku benzoylu oraz chlorku butyrylu, co przedstawiono na schemacie 50 [300].



Schemat 50. Ogólny schemat otrzymywania 1,4-dipodstawionych grupami estrowymi pochodnych but-2-enu.

Syntezy zrealizowano wg ogólnego przepisu z [300], mianowicie do mieszaniny (Z)-2-buten-1,4-diolu i pirydyny w temperaturze pokojowej, dodawano powoli, porcjami, chlorek kwasu karboksylowego (w ilości 1,42 eq nadmiaru wobec (Z)-2-buten-1,4-diolu), ze względu na gwałtowny przebieg, silnie egzotermicznej reakcji. Następnie reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez 1 godzinę. Zastosowana zasada, tj. pirydyna pełniła podwójną rolę w opisywanych reakcjach, zarówno rozpuszczalnika jak i czynnika deprotonującego oraz wiążącego wydzielający się chlorowodór. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę poreakcyjną zmieszano z 10% roztworem wodorowęglanu(IV) sodu i wytrząsano przez 10 minut, aby całkowicie zneutralizować obecny w mieszaninie nadmiar nieprzereagowanego chlorku kwasu karboksylowego oraz usunąć powstałe w wyniku reakcji acylowania sole rozpuszczalne w fazie wodnej.

Dibenzoesan (Z)-2-buten-1,4-diolu (**J32**) wydzielono z mieszaniny poprzez wytrącenie po ochłodzeniu w łaźni wodno-lodowej, a następnie w wyniku krystalizacji z eteru naftowego, uzyskano czysty produkt z wydajnością 81%. Z kolei dibutenian (Z)-2-buten-1,4-diolu (**J33**) oczyszczono przy użyciu węgla aktywnego Norit CN-1, otrzymując produkt z wydajnością 68%, przy czym zabieg ten poprzedzono ekstrakcją produktu reakcji z mieszaniny za pomocą chlorku metylenu oraz dwukrotnym przemywaniem fazy organicznej wodą destylowaną. Adsorpcja na węglu aktywnym okazała się efektywnym sposobem usuwania zanieczyszczeń z produktu.

Dibenzoesan (Z)-2-buten-1,4-diolu (**J32**) i dibutenian (Z)-2-buten-1,4-diolu (**J33**) posłużyły jako substraty dla reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

3. 1. 10. Synteza chlorohydrydokarbonyltris(trifenylofosfina)rutenu(II)

Hydrowy kompleks rutenu(II) - chlorohydrydokarbonyltris(trifenylofosfina)-ruten(II) ($[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$) otrzymano wg procedury opisanej w literaturze [340, 341], polegającej na tym, że do nasyconego argonem, wrzącego roztworu trifenylofosfiny w 2-metoksyetanolu, dodano szybko, w pierwszej kolejności nasycony argonem roztwór chlorku rutenu(III) w 2-metoksyetanolu, a następnie również nasycony argonem 40% wodny roztwór metanal. Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 10 minut. Synteza kompleksu przebiegała według reakcji (schemat **51**), której stechiometria nie została w pełni wyjaśniona, co może stwarzać trudności przy dalszych próbach optymalizacji jej warunków.

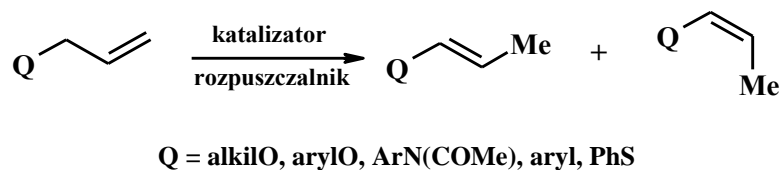


Schemat 51. Otrzymywanie $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$.

$[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ uzyskiwano w postaci fioletowo-szarego ciała stałego, z wydajnością wynoszącą powyżej 90%. W czasie prowadzonych prób otrzymywania ww. kompleksu rutenu(II) zaobserwowano, iż szczególnie ważne jest, aby stosowany, 40% wodny roztwór metanalu nie zawierał osadu paraformaldehydu, a dodatkowo poszczególne reagenty muszą być dodawane do mieszaniny reakcyjnej szybko. W przeciwnym razie nie obserwuje się całkowitego odbarwienia mieszaniny reakcyjnej, ponieważ część użytego w reakcji chlorku rutenu(III) nie ulega redukcji i w efekcie nie otrzymuje się kompleksu rutenu(II) o oczekiwanych właściwościach katalitycznych.

3. 1. 11. Synteza układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenyłowych)

Układy *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenyłowe) otrzymywano w reakcji migracji wiązania podwójnego, z odpowiednich prekursorów allilowych (o ogólnym wzorze $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, gdzie Q = alkilO, arylo, $\text{ArN}(\text{COMe})$, aryl czy PhS), które były handlowo dostępne bądź zostały uzyskane w niniejszej pracy. Katalizatorem reakcji izomeryzacji był przeważnie hydrydowy kompleks rutenu(II) ($[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$), sporadycznie stosowano zasadowy układ katalityczny ($\text{KOH}/18\text{-korona-6}$) [320 - 322] (schemat 52).

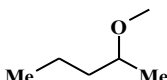
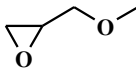
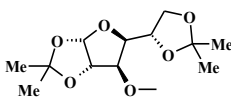


Schemat 52. Ogólny schemat otrzymywania układów 1-propenyłowych.

Aby uzyskać odpowiednie etery 1-propenyłowe przeprowadzono reakcję migracji wiązania podwójnego wykorzystując etery allilowo-alkilowe oraz allilowo-arylowe na katalizatorze rutenowym. Warunki w jakich prowadzono te reakcje oraz otrzymane wyniki zebrano w tabeli 8. Syntezy prowadzono zazwyczaj w zakresie temperatur od 80°C do 120°C, przeważnie w ciągu 3 godzin, w atmosferze argonu, a ilość użytego katalizatora na ogół nie przekraczała 0,5% mol. Izomeryzacja eteru allilowo-trifenylometyłowego oraz eteru allilowo-(2,4,6-tribromofenyłowego) wymagała zastosowania bardziej drastycznych warunków

reakcji, czyli większej ilości katalizatora lub wyższej temperatury (tabela 8). Mniejsza reaktywność tych eterów była związana z dużą objętością grupy funkcyjnej, a zatem z efektem sterycznym [183, 233]. Praktycznie za każdym razem produkty reakcji uzyskiwano jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*. Tylko eter (2,4,6-tribromofenylo)-(1-propenylo) (**J42**) otrzymano z wysoką *Z*-stereoselektywnością, na widmie ¹H NMR widoczne są niewielkie ilości izomeru *E*, dlatego podano stosunek *E/Z* = 0,06. Zaobserwowany rezultat, czyli wysoka *Z*-stereoselektywność zapewne także wynika z efektu sterycznego. Zatlóczenie steryczne w stanie przejściowym reakcji izomeryzacji (etapie decydującym o konfiguracji produktu) ma często kluczowe znaczenie dla przebiegu reakcji, determinuje powstawanie w przewadze lub wyłącznie izomeru *Z* [196].

Tabela 8. Warunki oraz wyniki reakcji izomeryzacji eterów allilowo-alkilowy oraz allilowo-arylowych zrealizowanych wobec [RuClH(CO)(PPh₃)₃].

Nr	Q	mol% [Ru]	Rozpuszczalnik	T [°C]	t [h]	<i>E/Z</i>	α [%]
J34	PhO-	0,5	-	120	3	0,41	>99
J35	<i>t</i> -BuO-	0,5	-	100	3	0,68	>99
J36	<i>n</i> -BuO-	0,5	-	100	3	0,87	>99
J37		0,5	-	100	3	0,41	>99
J38	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	0,5	-	100	3	0,68	>99
J39		0,5	-	120	3	0,67	>99
J40		0,5	-	120	3	0,38	>99
J41	Ph ₃ CO-	2	benzen-d ₆ ^{a)}	80	3	0,22	>99
J42	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂ O-	5	ksylen ^{b)}	140	4	0,06	>99

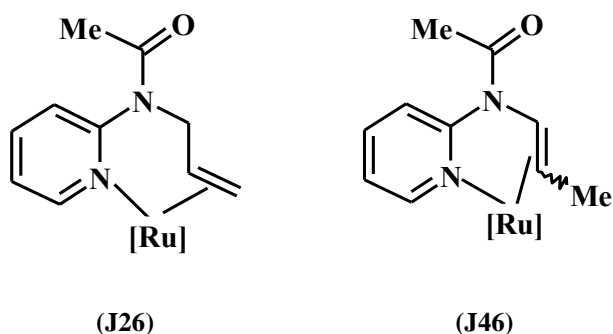
[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃]; α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃;

^{a)} 1 mL/1,3 mmol QCH₂CH=CH₂; ^{b)} 4 mL/1,3 mmol QCH₂CH=CH₂

Co ważne, w warunkach przedstawionych w tabeli 8 etery allilowe ulegały ilościowej konwersji do układów *O*-(1-propenyloowych). Nie obserwowano tworzenia się ubocznych

produktów, np. uwodornienia, rozszczepienia wiązania C-O, co jest niezwykle istotne ze względu na dalsze wykorzystanie związków 1-propenyłowych w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

N-(1-propenylo)amidy otrzymywano w reakcji izomeryzacji, z pochodnych *N*-alliloamidów (opisanych w podrozdziale 3. 1. 4. oraz 3. 1. 5.) wobec wcześniej już wymienionego kompleksu rutenu(II), a warunki oraz wyniki przeprowadzonych reakcji przedstawiono w tabeli 9. Reakcję migracji wiązania podwójnego prowadzono głównie w temperaturze 120°C, przez 3 godziny, w atmosferze argonu, ilość użytego katalizatora wynosiła od 0,5% mol do 1,0% mol. W wyżej wymienionych warunkach, produkty reakcji uzyskiwano prawie z ilościową konwersją układu allilowego oraz nie obserwowano tworzenia się produktów ubocznych reakcji (np. rozszczepienia wiązania C-N). Jedynie *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (**J26**) bardzo trudno ulegał reakcji migracji wiązania podwójnego (tabela 9). Dopiero zastosowanie większej ilości katalizatora (5% mol [RuClH(CO)(PPh₃)₃]), doprowadziło do otrzymania produktu reakcji izomeryzacji (**J46**) z konwersją substratu allilowego wynoszącą 98%. Tak duża ilość katalizatora była konieczna, ze względu na obecność atomu azotu w pierścieniu pirydynowym, który może silnie koordynować atom rutenu. *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (**J26**) i także produkt reakcji, tj. (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**) mogą pełnić zatem rolę ligandów dwukleszczowych wobec atomu rutenu. Ten efekt chelatacji może tłumaczyć znaczne obniżenie szybkości reakcji w układach allilowych, w których możliwa jest chelatacja - szczególnie z udziałem atomów azotu (rysunek 18) [183].

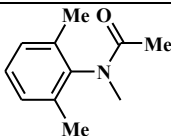
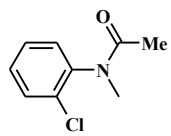
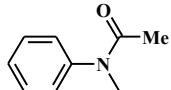
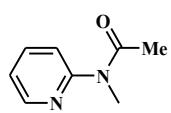
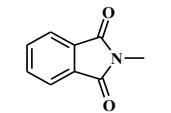


Rysunek 18. Proponowane struktury tworzących się kompleksów:

N-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**) oraz (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamidu (**J46**) z katalizatorem rutenowym. Rysunek nie oddaje przestrzennej budowy kompleksów, pominięte zostały ligandy związane z atomem rutenu.

W wyniku przeprowadzonych syntez, praktycznie za każdym razem otrzymywano selektywnie produkty reakcji migracji wiązania podwójnego o konfiguracji *E*. Wy tłumaczeniem tego zjawiska, jest możliwość występowania efektów koordynacyjnych (koordynacji fragmentu arenowego – substratu oraz produktu – przez atom rutenu) oraz w mniejszym stopniu efektów sterycznych, co opisał w swoich pracach Promotor niniejszej dysertacji [186, 193, 204]. Z drugiej strony, *N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**) uzyskano jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, z wyraźną przewagą izomeru *E*, prawdopodobnie jest to również związane z efektami koordynacyjnymi oraz sterycznymi. Nawet wydłużenie czasu reakcji izomeryzacji związku **J26** z 3 godzin do 24 godzin nie miało wpływu na stosunek izomerów *E/Z* (tabela 9). Dlatego jest to prawdopodobnie skład równowagowy izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z* enamidu (**J46**).

Tabela 9. Warunki oraz wyniki przeprowadzonych reakcji izomeryzacji *N*-alliloamidów wobec [RuClH(CO)(PPh₃)₃].

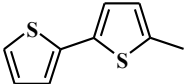
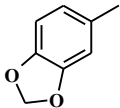


Nr	Q	mol% [Ru]	Rozpuszczalnik	T [°C]	t [h]	<i>E/Z</i>	α [%]
J43		0,5	-	120	3	<i>E</i>	>99
J44		0,5	-	120	3	<i>E</i>	>99
J45		0,5	-	120	3	<i>E</i>	>99
J46		1,0	-	120	3	3,6	30
		2,5	benzen-d ₆ ^{a)}	120	3	3,4	52
		5,0	benzen-d ₆ ^{a)}	120	3	5,0	98
		5,0	benzen-d ₆ ^{a)}	120	24	5,0	98
J47		1,0	-	140	3	<i>E</i>	>99

[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃]; α - stopień konwersji QCH₂CH=CH₂ do QCH=CHCH₃;

^{a)} 1,3 mL/1,29 mmol QCH₂CH=CH₂

Układy C-(1-propenylowe) otrzymywano w reakcji migracji wiązania podwójnego z pochodnych allilowo-arylowych, w obecności katalizatora $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, w atmosferze argonu. W tabeli 10, podano warunki (ilość katalizatora rutenowego, rozpuszczalnik, temperaturę oraz czas reakcji), jakie pozwoliły na uzyskanie produktów reakcji izomeryzacji z praktycznie ilościową konwersją substratu allilowo-arylowego. Co istotne, nie zaobserwowano na widmach ^1H NMR tworzenia się żadnych produktów ubocznych reakcji. Oczekiwane produkty reakcji izomeryzacji otrzymywano z wyraźną przewagą izomeru konfiguracyjnego *E* bądź *E*-stereoselektywnie ((*E*)-1-(1-propenyl)-3,4-metylenodioksybenzen (**J49**), zwyczajowo izosafrol). Możliwe jest jednak, że jest to raczej kwestia równowagi *E-Z* w tych układach niż np. stereoselektywności będącej wynikiem efektów sterycznych czy też koordynacyjnych. Wiadomym jest, iż między innymi dla (1-propenyl)benzenu izomer *E* stanowi 95% mieszaniny równowagowej [183, 342].

Tabela 10. Warunki oraz wyniki przeprowadzonych reakcji izomeryzacji pochodnych allilowo-arylowych wobec $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$.

Nr	Q	mol% [Ru]	Rozpuszczalnik	T [°C]	t [h]	<i>E/Z</i>	α [%]
J48		2,0	benzen ^{a)}	60	24	9,0	>99
J49		0,5	-	120	3	<i>E</i>	>99
J50		0,5	-	120	3	14,8	>99
J51		0,5	-	120	3	16,3	>99

[Ru] = $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$; α - stopień konwersji $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ do $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$;

^{a)} 30 mL/5,4 mmol $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Otrzymane układy 1-propenylowe w reakcji katalizowanej przez kompleks rutenu(II), po odparowaniu rozpuszczalnika (jeśli był stosowany), ale bez usuwania rutenu zostały użyte jako dipolarofile w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

Jednak nie wszystkie układy 1-propenyłowe można uzyskać na drodze reakcji izomeryzacji katalizowanej przez kompleksy metali przejściowych. Związki allilowe zawierające grupy funkcyjne o silnych właściwościach koordynacyjnych (wynikających z obecności atomów: siarki, selenu, azotu czy fosforu nie osłoniętych sterycznie dużymi podstawnikami), wykazują tendencję do tworzenia trwałych kompleksów z katalizatorem reakcji migracji wiązania podwójnego, co przejawia się całkowitą lub częściową dezaktywacją katalizatora. Silna koordynacja atomu rutenu przez heteroatomy obecne w układach allilowych (a także 1-propenyłowych) może też prowadzić do innych reakcji niż migracja wiązania podwójnego. Kuźnik i Krompiec wykazali, iż sulfid allilowo-fenylowy (a także jego analog selenowy) nie ulega reakcji migracji wiązania podwójnego wobec $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, ponieważ w wyniku silnej koordynacji atomu rutenu przez atom siarki dochodzi do rozerwania wiązania S-allil i następnie utworzenia nowego kompleksu z rutenem (poprzez skoordynowanie fragmentu PhS przez atom rutenu) [196, 198]. Dlatego też niektóre układy 1-propenyłowe otrzymuje się przeważnie w reakcji izomeryzacji prowadzonej wobec katalizatorów zasadowych.

Opierając się na doniesieniach literaturowych, podjęto próbę izomeryzacji sulfidu allilowo-fenylowego, a następnie eteru allilowo-fenylowego za pomocą zasadowego układu katalitycznego – KOH/18-korona-6, prowadzonej w benzenie, w temperaturze pokojowej, przez 24 godziny [320]. W jej wyniku otrzymano produkty reakcji z praktycznie ilościową konwersją substratu allilowego, a po oczyszczeniu (przemyciu solanką, wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej) wydajność związków 1-propenyłowych wynosiła 98% (tabela 11).

Tabela 11. Izomeryzacja $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ katalizowana za pomocą układu KOH/18-korona-6 (3,9 mmol/0,15 mmol/1,29 mmol $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), warunki: temperatura pokojowa, 24h.

Nr	Q	Rozpuszczalnik	E/Z	α [%]	W [%] ^{a)}
J52	PhS-	benzen ^{b)}	0,87	>99	98
J34a	PhO-	benzen ^{c)}	Z	>99	98

α - stopień konwersji $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ do $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$; ^{a)} wydajność wydzielonego produktu reakcji izomeryzacji; ^{b)} 6 mL/5,16 mmol $\text{PhSCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; ^{c)} 4 mL/1,29 mmol $\text{PhOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

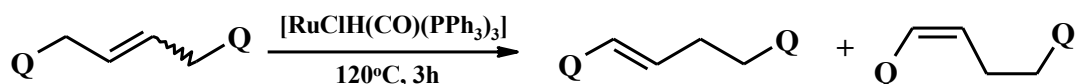
Co ciekawe, sulfid fenylo-*(1-propenylo)* (**J52**) uzyskiwano jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, natomiast eter fenylo-*(1-propenylo)* (**J34**) *Z*-selektywnie. Dotychczas *Z*-selektywna izomeryzacja eteru allilowo-fenylo-*(1-propenylo)* była wobec *t*-BuOK w dimetylosulfotlenku [343] i w eterze *tert*-butylowo-metylowym [237], [NiCl₂(dppb)]/Li[BHET₃] w tetrahydrofuranie [215] czy LDA w tetrahydrofuranie [235]. Należy podkreślić, iż w literaturze układ KOH/18-korona-6 był stosowany tylko w reakcji izomeryzacji *N*-alliloimin do 2-aza-1,3-dienów oraz *N*-alliloamin do *N*-(1-propenylo)amin [344, 345]. Wyniki otrzymane w czasie realizacji niniejszego wątku sprawiły, iż badania nad reakcją izomeryzacji związków allilowych (w tym również sulfidu oraz eteru allilowo-fenylo-*(1-propenylo)*) wobec układu KOH/18-korona-6 stały się tematem innej pracy doktorskiej, a z czasem zostały opracowane nowe, zasadowe układy katalityczne (*t*-BuOK/18-korona-6, NaOH/15-korona-5, itp.), które z powodzeniem wykorzystano w izomeryzacji alliloarenów, sulfidów oraz eterów allilowych [239]. Co istotne szereg innowacyjnych rozwiązań dotyczących układów typu eter koronowy - zasada jako katalizatorów migracji wiązania podwójnego zostało opatentowanych przez zespół, w którym została zrealizowana niniejsza dysertacja [346 - 349]. Pragnę podkreślić, iż również jestem współautorką tych patentów.

W ramach pracy otrzymano dwa nieznane dotąd układy 1-propenylo-*(E)*-*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J43**) oraz (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-yl)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**).

Wszystkie uzyskane układy 1-propenylo-*(E)*-*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J43**) oraz (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-yl)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**) posłużyły jako dipolarofile dla reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Ponadto (*E*)-1-(1-propenylo)-3,4-metylenodioksybenzen (**J49**) oraz (*E* + *Z*)-1-propenylobenzen (**J51**) zostały wykorzystane jako substraty dla reakcji homometatezy (wątek realizowany przez zespół Prof. Pietraszuka z Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu).

3. 1. 12. Synteza 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu

Pochodne 1,4-dipodstawione but-1-enu (o ogólnym wzorze QCH=CHCH₂CH₂Q) otrzymywano w reakcji migracji wiązania podwójnego z odpowiednich prekursorów (głównie produktów reakcji homometatezy), katalizowanej przez kompleks rutenu(II) ([RuClH(CO)(PPh₃)₃]) i prowadzonej w temperaturze 120°C, przez 3 godziny - schemat **53** [322].



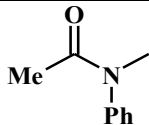
Q = PhN(COMe) (**J53**), *n*-BuO (**J54**), PhO (**J55**), *n*-C₁₀H₂₁O (**J56**)

Schemat 53. Ogólny schemat otrzymywania QCH=CHCH₂CH₂Q w reakcji izomeryzacji QCH₂CH=CHCH₂Q wobec [RuClH(CO)(PPh₃)₃].

Jak pokazują wyniki zawarte w tabeli 12, produkty reakcji izomeryzacji zazwyczaj uzyskiwano jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*. Mimo, iż izomeryzacji poddawano substraty, będące mieszaniną obu izomerów, związek **J53** otrzymano *E*-stereoselektywnie. Jest to z pewnością rezultat specyficznych efektów koordynacyjnych opisanych przez Promotora niniejszej rozprawy dla różnych *N*-alliloamidów [193, 194, 204]. Oczekiwane produkty reakcji migracji wiązania podwójnego uzyskiwano praktycznie z ilościową konwersją substratu but-2-enowego oraz nie obserwowano tworzenia się produktów ubocznych, co jest istotne ze względu na dalsze ich zastosowanie w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

W wyniku przeprowadzonych pomyślnie reakcji izomeryzacji otrzymano trzy nieznane dotąd związki: (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-en (**J53**), (*E* + *Z*)-1,4-difenoksybut-1-en (**J55**) oraz (*E* + *Z*)-1,4-didecyloksybut-1-en (**J56**) [322].

Tabela 12. Warunki oraz wyniki przeprowadzonych reakcji izomeryzacji QCH₂CH=CHCH₂Q do QCH=CHCH₂CH₂Q wobec [RuClH(CO)(PPh₃)₃].

Nr	Q	mol% [Ru]	Rozpuszczalnik	T [°C]	t [h]	<i>E/Z</i>	α [%]
J53		1,0	benzen-d ₆ ^{a)}	120	3	<i>E</i>	>99
J54	<i>n</i> -BuO-	0,5	-	120	3	0,90	>99
J55	PhO-	0,5	-	120	3	0,72	>99
J56	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	0,5	-	120	3	0,91	>99

[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃]; α - stopień konwersji QCH₂CH=CHCH₂Q do QCH=CHCH₂CH₂Q;

^{a)} 1,3 mL/1,29 mmol QCH₂CH=CHCH₂Q

Podjęto także próbę izomeryzacji dibenzoesanu (*Z*)-2-buten-1,4-diyłu (**J32**) wobec kompleksu rutenu(II), ale nie otrzymano zadawalających wyników. Dla trzech przeprowadzonych prób, konwersja związku **J32** wynosiła odpowiednio: 37% (warunki: 10% mol $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, 140°C, 16h, w tetrachloroetylenie), 48% (warunki: 15% mol $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, 140°C, 4h) oraz 60% (warunki: 30% mol, $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, 140°C, 4h). Co ważne, duża ilość użytego katalizatora, zaobserwowana zmiana zabarwienia roztworu na intensywnie żółty, a także pojawienie się brudnożółtego osadu, świadczyły najprawdopodobniej o tym, że oprócz reakcji izomeryzacji równocześnie zachodziła reakcja prowadząca do rozerwania wiązania/wiązań pomiędzy atomem tlenu pochodzącym od grupy estrowej, a atomem węgla od but-2-enu (z jednej lub z obu stron), czego efektem może być powstanie nowych kompleksów rutenu. Utleniająca addycja rutenu do wiązań C-O mogła dotyczyć nie tylko substratu, ale także powstającego produktu. Na widmie ^1H NMR obserwowano dodatkowe sygnały nie należące ani do substratu, ani do oczekiwanego produktu reakcji. Podobne wyniki opisali Krompiec i Kuźnik, w reakcji estrów allilowych z $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, w której powstawał produkt reakcji migracji wiązania podwójnego i równocześnie, na skutek rozerwania wiązania O-allil, wydzielał się propen oraz otrzymywano obojętne katalitycznie kompleksy karboksylanowe [196]. W związku z powyższym zrezygnowano z dalszych prób izomeryzacji diestrów 2-buten-1,4-diyłu.

3. 2. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$ z ArCNO

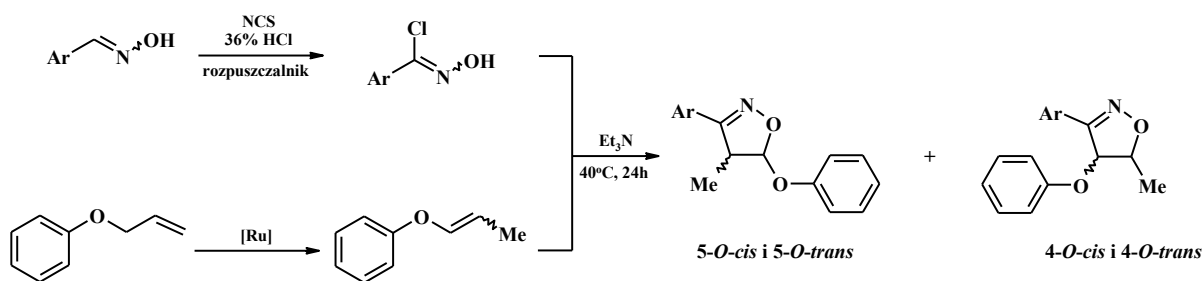
Idea syntezy podstawionych izoksazolin w tandemie reakcji: izomeryzacja (związków allilowych do układów 1-propenylowych) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do układów 1-propenylowych), jest rozwinięciem wcześniej prowadzonych prac w zespole Prof. Krompca [203], w których miałam okazję uczestniczyć w czasie realizacji pracy magisterskiej [350]. Poniżej omówiono otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin klasyfikując je w zależności od grupy funkcyjnej Q obecnej w substracie/prekursorze 1-propenylowym, a dokładnie w zależności od rodzaju atomu grupy Q związanej bezpośrednio z fragmentem 1-propenylowym.

3. 2. 1. Synteza 3-arylo-4-metylo-5-O-podstawionych izoksazolin

W ramach niniejszej pracy doktorskiej otrzymano szereg 3-arylo-4-metylo-5-O-podstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do eterów 1-propenylowych (uzyskanych w wyniku izomeryzacji odpowiednich eterów

allilowych) [320]. Warto zwrócić uwagę, iż dotąd w literaturze opisano syntezę tej grupy związków w reakcji cykloaddycji tlenku benzonitrylu jedynie do 2-metoksypropenu oraz 3-etoksy-2-metylobut-3-en-2-olu [351]. Jak również z 5-fluoropodstawionych izoksazolin w reakcji wymiany fluoru na grupy alkoksylowe prowadzonej wobec kwasu Lewisa (SnCl_4), zachodzącej według mechanizmu typu $\text{S}_{\text{N}}1$ [352].

W pierwszym etapie badań zsyntezowano serię 3-arylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli o zróżnicowanej trwałości (ArCNO , tabela 13) z eterem (*E* + *Z*)-fenylo-1-propenylo- (J34), prowadzonej w obecności trietyloaminy, w odpowiednim rozpuszczalniku (chlorek metylenu lub DMF), w temperaturze 40°C, przez 24 godziny, co przedstawiono na schemacie 54 [320].



rozpuszczalnik: CH_2Cl_2 lub DMF; $[\text{Ru}] = [\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$

Schemat 54. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* tandem izomeryzacja (eteru allilowo-fenylo- do eteru (*E* + *Z*)-fenylo-1-propenylo-) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do eteru (*E* + *Z*)-fenylo-1-propenylo-) [320].

Jak to pokazano na schemacie 54 produktami reakcji cykloaddycji mogły być dwa regioizomery (5-*O*- i/lub 4-*O*-podstawione izoksazoliny), przy czym każdy z nich mógł powstawać w formie dwóch izomerów konfiguracyjnych (*cis* i/lub *trans*). Jednak tylko w nielicznych przypadkach powstawały wszystkie 4 izomery konfiguracyjne, co będzie przedstawione i wyjaśnione w dalszej części pracy. W omawianej reakcji rolę dipolarofila pełnił niezmiennie eter (*E* + *Z*)-fenylo-1-propenylo- (J34) otrzymywany z prekursora allilowego na drodze reakcji migracji wiązania podwójnego katalizowanej poprzez kompleks rutenu(II) ($[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$). Natomiast 1,3-dipole to tlenki podstawionych benzonitryli (ArCNO) generowane *in situ* z chlorków oksymoilowych (uzyskanych z odpowiednich benzaldoksymów w reakcji z NCS-em) za pomocą trietyloaminy. Co istotne, tlenki były generowane dopiero po uprzednim wprowadzeniu do mieszaniny reakcyjnej dipolarofila. Pozwoliło to ograniczyć niekorzystną reakcję dimeryzacji tlenków do pochodnych furoksanu

(powstający tlenek reagował od razu z dipolarofilem). Wykorzystane w przeprowadzonych badaniach tlenki podstawionych benzonitryli okazały się wystarczająco trwałe by możliwe było otrzymanie oczekiwanych izoksazolin. W zastosowanych warunkach (chlorek metylenu lub DMF, 40°C, 24h) otrzymywano odpowiednie izoksazoliny (**J57-J70**), które po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej uzyskano z wydajnościami wynoszącymi od 19% do 55% (tabela 13). Konwersja eteru (*E* + *Z*)-fenylo-*o*-(1-propenylowego) (**J34**) była na poziomie co najwyżej 60%. Niska lub umiarkowana wydajność produktów reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej (tabela 13) niewątpliwie związana jest z trwałością aromatycznych tlenków nitryli. Jak wiadomo, na trwałość ArCNO decydujący wpływ mają podstawniki, zarówno elektrondonorowe (MeO, Me, Me₂N), jak i elektronoakceptorowe (NO₂, Cl, Br) zlokalizowane w pierścieniu aromatycznym, które stabilizują bądź destabilizują tlenek nitrylu [22, 28, 47]. Bardzo istotny jest także efekt steryczny podstawników - rozbudowane podstawniki utrudniają dimeryzację tlenku [48, 49].

W warunkach w jakich została przeprowadzona reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej, tylko trzy, mało trwałe aromatyczne tlenki nitryli: tlenek 2-nitrobenzonitrylu, tlenek 3-chlorobenzonitrylu oraz tlenek benzonitrylu są szczególnie podatne na tworzenie dimerów, czego wynikiem jest niska wydajność izoksazolin (**J59**, **J62** oraz **J65**), wynosząca od 19% do 25% (tabela 13). Natomiast pozostałe tlenki podstawionych benzonitryli zastosowane w wykonanych badaniach ulegają dimeryzacji znacznie wolniej, co pozwala na uzyskanie izoksazolin z nieco wyższą wydajnością (tabela 13).

Chcąc zwiększyć wydajności produktów reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, zmniejszono szybkość generowania aromatycznych tlenków nitryli (tlenku 2-nitrobenzonitrylu, tlenku 3-chlorobenzonitrylu oraz tlenku benzonitrylu) *in situ* z chlorków oksymoilowych poprzez powolne wkraplanie roztworu trietyloaminy w chlorku metylenu (najczęściej w czasie 25-30 minut), dodatkowo w temperaturze obniżonej do 0°C. W związku z tym, powoli generowany tlenek nitrylu reagował z obecnym w roztworze dipolarofilem nie zaś sam ze sobą ze względu na jego niskie stężenie. Taka modyfikacja procedury pozwoliła na otrzymanie 3-arylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (**J59a**, **J62b**, **J65b**) z wyższą wydajnością wynoszącą odpowiednio, dla związku: **J59a** - 24%, **J62b** - 21%, **J65b** - 45% (tabela 13).

Tabela 13. Synteza 3-arylo-4-metylo-5-*O*-podstawionych izoksazolin: warunki (CH₂Cl₂ lub DMF, 40°C, 24h) oraz wyniki reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej ArCNO do PhOCH=CHCH₃.

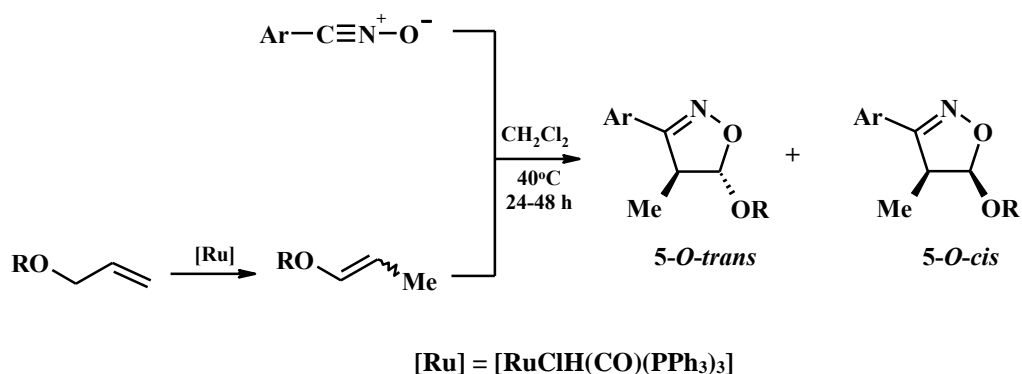
Nr	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	Rozpuszczalnik	5- <i>O-trans</i> / 5- <i>O-cis</i> ^{e)}	4- <i>O-trans</i> / 4- <i>O-cis</i> ^{e)}	W [%] ^{f)}
J57	0,41	4-MeOC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,87	0	35
J58	0,41	2-MeOC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,43	0	47
J58a	0,41	2-MeOC ₆ H ₄ ^{c)}	CH ₂ Cl ₂	0,63	0	74
J59	0,41	2-NO ₂ C ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,94	0	20
J59a	0,41	2-NO ₂ C ₆ H ₄ ^{d)}	CH ₂ Cl ₂	0,97	0	24
J60	0,41	4-NO ₂ C ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	1,50	0	29
J61	0,41	4-ClC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,75	0	35
J62	0,41	3-ClC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	1,05	0	19
J62a	0,41	3-ClC ₆ H ₄ ^{c)}	CH ₂ Cl ₂	1,37	0	28
J62b	0,41	3-ClC ₆ H ₄ ^{d)}	CH ₂ Cl ₂	1,13	0	21
J63	0,43	2-ClC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,89	0	48
J64	0,43	2-BrC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,70	0	25
J65	0,43	C ₆ H ₅ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	1,00	0	25
J65a	0,43	C ₆ H ₅ ^{c)}	CH ₂ Cl ₂	1,24	0	34
J65b	0,43	C ₆ H ₅ ^{d)}	CH ₂ Cl ₂	1,08	0	45
J66	0,43	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	1,10	1,06	30 ^{g)}
J67	0,43	naftalen-1-yl ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	1,05	0	55
J68	0,44	2-MeC ₆ H ₄ ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	0,46	0	44
J69	0,44	antracen-9-yl ^{b)}	DMF	0,84	0,87	36 ^{h)}
J70	0,44	2-pirydył ^{b)}	DMF	2,40	0	34
J70a	0,44	2-pirydył ^{c)}	DMF	2,42	0	38

^{a)} stosunek izomerów dla PhOCH=CHCH₃; ^{b)} stosunek ArCNO : PhOCH=CHCH₃ = 1 : 1; ^{c)} stosunek ArCNO : PhOCH=CHCH₃ = 2 : 1; ^{d)} ArCNO generowano *in situ* z ArCCINOH w temperaturze 0°C, później reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej; ^{e)} stosunek izomerów określony w mieszaninie poreakcyjnej; ^{f)} wydajność wydzielonych produktów reakcji; ^{g)} izomery: 5-*O-trans* oraz 5-*O-cis* - 20%, 4-*O-trans* oraz 4-*O-cis* - 10%; ^{h)} izomery: 5-*O-trans* oraz 5-*O-cis* - 21%, 4-*O-trans* oraz 4-*O-cis* - 15%

^{13}C NMR, pochodzące od węgla C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego były większe dla izomerów *trans* niż dla izomerów *cis*.

Stosunek izomerów *trans/cis* (5-*O-trans*/5-*O-cis* oraz 4-*O-trans*/4-*O-cis*) (tabela 13) określano bezpośrednio dla mieszaniny poreakcyjnej, przed wydzielaniem czystych produktów (za pomocą chromatografii kolumnowej). Jak pokazują wyniki zawarte w tabeli 13, stosunek izomerów *trans/cis* otrzymanych cykloadduktów był zróżnicowany. Przeważnie stosunek *trans/cis* produktów reakcji nie był identyczny ze stosunkiem izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofila. Jednakże w tym przypadku, nie można mówić o nieuzgodnionym (dwuetapowym) mechanizmie reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, ponieważ konwersja eteru (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) (J34) nie była ilościowa (nie przekraczała 60%). W mieszaninie poreakcyjnej stosunek izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofila był wyraźnie niższy niż przed reakcją cykloaddycji, co przemawia za tym iż, izomer konfiguracyjny *E* znacznie szybciej reagował z obecnym w roztworze tlenkiem nitrylu niż izomer *Z*. Jest to zgodne z danymi literaturowymi, ponieważ dipolarofile o konfiguracji *Z* są znacznie mniej reaktywne w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej [3, 52, 353].

3-Arylo-4-metylo-5-*O*-podstawione izoksazoliny otrzymywano także w reakcjach cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli, a więc tlenków: 2,6-dichlorobenzonitrylu (J19), 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (J20) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (J21) do eterów 1-propenylowych (J34-J42). Reakcje prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C, przez 24 lub 48 godzin - schemat 55. Na schemacie 55 nie przedstawiono drugiego regioizomeru, ponieważ jego powstawania nie zaobserwowano.

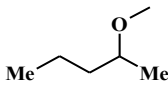
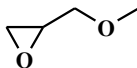
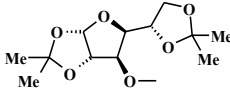
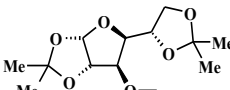
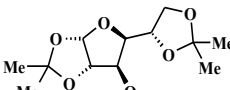


Schemat 55. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* tandem izomeryzacja (eterów allilowych do eterów 1-propenylowych) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (trwałych tlenków nitryli do eterów 1-propenylowych) [320].

Dipolarofile wykorzystane w tych syntezach to etery 1-propenyłowe (**J34-J42**), które uzyskano w katalizowanej przez kompleks rutenu(II) izomeryzacji odpowiednich (handlowo dostępnych bądź otrzymanych w pracy) eterów allilowych. Trwałe, tlenki podstawionych benzonitryli (1,3-dipole) otrzymano metodami opisanymi w podrozdziale 3.1.2. Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) zsyntezowano z chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**) w reakcji z trietyloaminą, który z kolei pozyskano z 2,6-dichlorobenzaldoksymu (**J13**) wykorzystując metodę dwuetapową [320]. Natomiast, tlenki 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**) otrzymywano bezpośrednio z odpowiednich benzaldoksymów w reakcji utleniania z bromianem sodu przy pomocy metody jednoetapowej [28].

Początkowo (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)-4-metyloizoksazoliny (**J81**) otrzymywano w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do (*E* + *Z*)-1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(1-propenylo)- α -D-glukofuranozy (**J40**), przy zachowaniu równomolowego stosunku obu reagentów (2,6-Cl₂C₆H₃CNO : dipolarofil = 1 : 1, w warunkach reakcji: chlorek metylenu, 40°C, 24h), jak opisano wcześniej (tabela 14, związki: **J71-J80**). Próby oczyszczania związku **J81** za pomocą chromatografii kolumnowej (dwukrotnie przeprowadzona próba, za drugim razem z gęstym kolektorem frakcji) nie przyniosły oczekiwanych rezultatów, co wiązało się z obecnością sygnałów pochodzących od dipolarofila na widmie ¹H NMR. Ten efekt najprawdopodobniej wynikał ze zbyt małej różnicy we współczynnikach retencji izoksazoliny (**J81**) oraz (*E* + *Z*)-1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(1-propenylo)- α -D-glukofuranozy (**J40**). Dopiero zmiana warunków reakcji, polegająca na dodaniu do mieszaniny reakcyjnej, po 24 godzinach, „świeżej” porcji tlenku nitrylu (0,5 eq nadmiaru w stosunku do dipolarofila) i wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin, doprowadziła do uzyskania ilościowej konwersji dipolarofila. Zabiegi te pozwoliły na wydzielenie i oczyszczenie oczekiwanych produktów reakcji cykloaddycji przy użyciu chromatografii kolumnowej. Identyczne warunki reakcji (stosunek ArCNO : dipolarofil = 1,5 : 1, chlorek metylenu, 40°C, 48h) zastosowano dla pozostałych tlenków: 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**) (tabela 14, izoksazoliny (**J82**) oraz (**J83**)).

Tabela 14. Synteza izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna ArCNO do ROCH=CHCH₃.
Warunki reakcji: CH₂Cl₂, 40°C, 24 h lub 48 h.

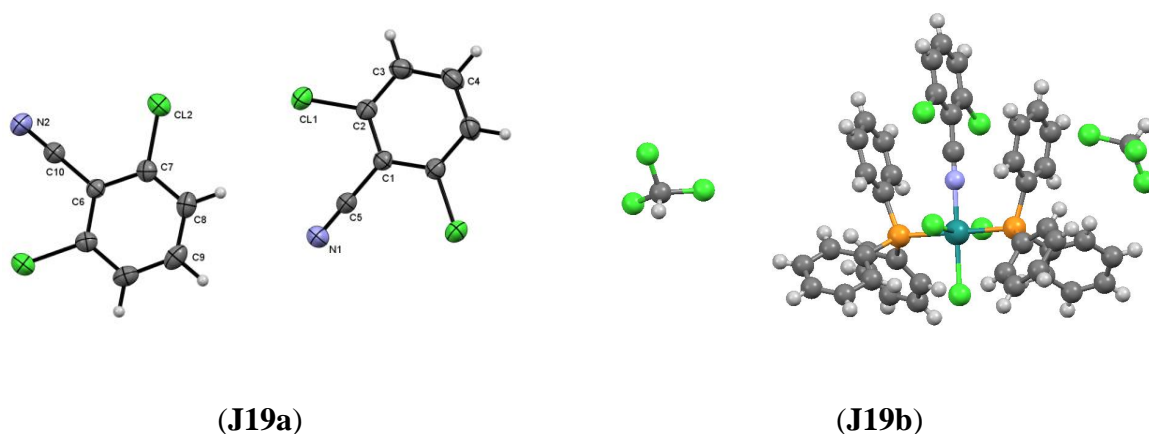
Nr	RO	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	t [h]	5- <i>O-trans</i> / 5- <i>O-cis</i> ^{e)}	W [%] ^{g)}
J71	<i>n</i> -BuO-	0,87	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,86	91
J72	<i>t</i> -BuO-	0,68	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,63	66
J73		0,41	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,27 ^{f)}	60
J74	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	0,68	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,70	82
J75	Ph ₃ CO-	0,22	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,51	56
J76	PhO-	0,46	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,47	86
J77	PhO-	0,46	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ ^{b)}	24	0,79	68
J78	PhO-	0,46	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ ^{b)}	24	0,53	66
J79	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂ O-	0,06	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	5- <i>O-cis</i>	20
J79a	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂ O-	0,06	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24 ^{d)} hr	5- <i>O-cis</i>	27
J79b	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂ O-	0,06	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24 ^{d)} hp	5- <i>O-cis</i>	67
J80		0,67	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	24	0,70 ^{f)}	66
J81		0,38	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	48	0,43 ^{f)}	73
J82		0,38	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	48	0,45 ^{f)}	70
J83		0,38	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	48	0,43 ^{f)}	72

^{a)} stosunek izomerów dla ROCH=CHCH₃; ^{b)} stosunek ArCNO : ROCH=CHCH₃ = 1 : 1; ^{c)} stosunek ArCNO : ROCH=CHCH₃ = 1,5 : 1; ^{d)} reakcję prowadzono w temperaturze 100°C; ^{e)} stosunek izomerów po wydzieleniu; ^{f)} centrum stereogeniczne; ^{g)} wydajność wydzielonego produktu reakcji; ^{hp} ciśnienie równowagowe, atmosferyczne (ciśnienie jakie powstało w zamkniętym, stalowym reaktorze w danej temperaturze - nie wyższe niż 5 atm); ^{hr} wysokie ciśnienie rzędu 1,2 (±0,2) GPa

W reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków nitryli (**J19-J21**) do eterów 1-propenylowych (**J34-J42**) otrzymano regioselektywnie, jedynie 5-*O*-podstawione izoksazoliny (**J71-J83**). Po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej, uzyskano produkty z wydajnościami wynoszącymi od 20% do 91% (tabela 14). Wyraźnie niższą wydajność obserwowano, gdy jako dipolarofile stosowano etery 1-propenylowe ($\text{ROCH}=\text{CHCH}_3$) z grupami funkcyjnymi o dużej objętości (np. $\text{RO} = 2,4,6\text{-Br}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}$), czyli z dużą zawadą steryczną. Wówczas *cis*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(2,4,6-tribromofenoksy)-4-metyloizoksazolinę (**J79**) uzyskano z wydajnością wynoszącą 20%, co spowodowane było niecałkowitą konwersją eteru (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylowo)-(1-propenylowego) (**J42**) wynoszącą zaledwie 25%. Jak się okazało dalsze ogrzewanie i wydłużenie czasu reakcji do 48 godzin nie przyniosło oczekiwanych rezultatów, a wydajność wzrosła jedynie do 23%. Wykonano również reakcję cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do eteru (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylowo)-(1-propenylowego) (**J42**) w stalowym reaktorze w warunkach ciśnienia równowagowego (nie wyższego niż 5 atmosfer, w chlorku metylenu, w temperaturze 100°C przez 24 godziny), otrzymując produkt reakcji (**J79a**) z wydajnością wynoszącą 27%. Jak wiadomo, wysokie ciśnienie (> 0,5 GPa) korzystnie wpływa na reakcje cykloaddycji, które charakteryzują się silnie ujemną objętością aktywacji [354 - 357]. W związku z tym, podjęto próbę syntezy *cis*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(2,4,6-tribromofenoksy)-4-metyloizoksazoliny (**J79b**) w warunkach wysokiego ciśnienia rzędu 1,2 ($\pm 0,2$) GPa. Reakcję tą prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 100°C przez 24 godziny, w teflonowej kapsule znajdującej się w aparaturze do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych. Wątek ten realizowano we współpracy z prof. dr hab. S. Pawlusem, w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Śląskiego. W rezultacie oczekiwany produkt reakcji (**J79b**) po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej (na silikażelu, jako eluent stosowano chloroform) uzyskano z wydajnością wynoszącą 67% (przy 70% konwersji eteru (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylowo)-(1-propenylowego) (**J42**)) (tabela 14). Zatem efekt wysokiego ciśnienia należy uznać za bardzo korzystny, a ponadto nie ma precedensu w literaturze w przypadku syntezy izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna. Należy podkreślić, że dla pozostałych dipolarofilii konwersja była prawie ilościowa lub wyższa niż 85% (w warunkach normalnego ciśnienia).

Warto w tym miejscu dodać, że podczas wydzielania (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**) z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczania techniką chromatografii kolumnowej oprócz frakcji

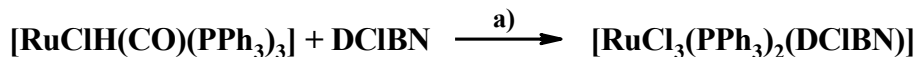
z oczekiwanym cykloadduktem uzyskano dodatkowo frakcje, z których w wyniku zatężania na wyparce rotacyjnej otrzymano monokryształy. Rentgenowska analiza strukturalna wykazała, że jest to w pierwszej frakcji – 2,6-dichlorobenzonitryl (**J19a**) oraz w drugiej frakcji – kompleks rutenu(III) (**J19b**), w którym rolę liganda *N*-donorowego pełni związek **J19a** (rysunek 20). Ze względu na oddziaływania π -stackingowe typu „face to face”, w przypadku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**) tworzy się stos pierścieni fenylowych - rysunek 20.



Rysunek 20. ORTEP - struktury krystalograficznej 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**) oraz kompleksu rutenu (**J19b**).

Otrzymanie ww. związków było możliwe ze względu na obecność rutenu i ligandów fosfinowych w układzie reakcyjnym. Wynika to z faktu, iż uzyskane na drodze reakcji migracji wiązania podwójnego układy 1-propenyłowe (dipolarofile) były stosowane w cykloaddycji bez usuwania pozostałości katalizatora rutenowego. Jak wiadomo, tlenki nityli oprócz powszechnie znanych reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej i dimeryzacji mogą również ulegać innym przemianom, w tym redukcji do nityli wobec trialkilowych lub triarylowych fosfin [22, 28]. Przykładem takich przemian jest obserwowana redukcja tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), zapewne przez obecną w środowisku reakcji trifenylofosfinę do 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**). Natomiast, otrzymany kompleks rutenu to związek Ru(III), podczas gdy prekursor był kompleksem Ru(II). Doszło więc do utlenienia Ru(II) do Ru(III), a następnie głębokiej reorganizacji sfery koordynacyjnej, skoordynowane zostały dwa ligandy chlorkowe oraz powstały w trakcie reakcji 2,6-dichlorobenzonitryl (DCIBN, **J19a**). Z kolei jeden ligand fosfinowy oraz ligandy - hydrydowy i karbonyłowy zostały usunięte. Szczegółowy mechanizm tej przemiany, prowadzącej ostatecznie do struktury chemicznej

J19b - trudno przewidywać/antycypować. Jednak obecność w środowisku reakcji tlenku fosfiny, pewnej ilości tlenu oraz anionów chlorkowych (w dużym stężeniu) uzasadnia możliwość takiej przemiany - schemat **56**.



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, aniony chlorkowe, tlen

Schemat **56**. Powstawanie kompleksu (**J19b**) z $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ oraz DCIBN (2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**)).

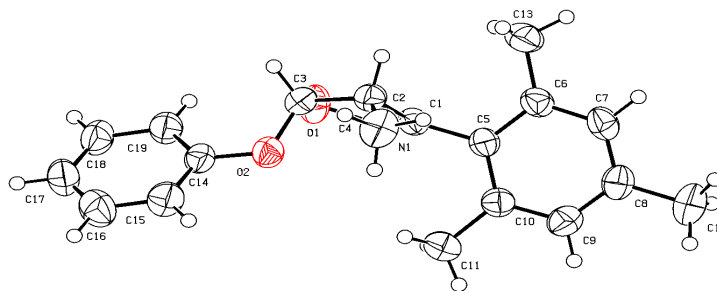
W reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do eterów 1-propenylowych (**J34-J42**) uzyskiwano wyłącznie 5-*O*-podstawione izoksazoliny (**J71-J83**). Caramella wraz ze współpracownikami, zaobserwowali taką samą regioselektywność, dla reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej z 2,3-dihydrofuranem oraz eterem (1-propenylo-)-metylowym [353]. W reakcji cykloaddycji umiarkowanie elektrofilowych tlenków nitryli (tlenku benzonitrylu oraz tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu) do bogatych w elektrony dipolarofilii (z silnie elektrono-donorowymi grupami funkcyjnymi) dominuje interakcja pomiędzy orbitalami granicznymi LUMO dipola i HOMO dipolarofila [353]. Oznacza to preferencyjne powstawanie jednego regioizomeru, 5-*O*-podstawionej izoksazoliny. Tak samą zależność obserwowano w przypadku dipoli oraz dipolarofilii wykorzystanych w przeprowadzonych badaniach. Mianowicie, dla dipolarofilii z grupami silnie donorowymi (bogatymi w elektrony, np. RO), powstawał wyłącznie wspomniany powyżej regioizomer.

3-Arylo-4-metylo-5-*O*-podstawione izoksazoliny (**J71-J83**) otrzymywano jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych 5-*O-trans* oraz 5-*O-cis*, których stosunek 5-*O-trans*/5-*O-cis* dla poszczególnych związków określano na podstawie interpretacji widm ^1H NMR (tabela **14**). Wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) na widmie ^1H NMR pochodzącej od protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego dla izomerów 5-*O-trans* była zawsze wyraźnie niższa (mieściła się w zakresie od 0.8 Hz do 2.9 Hz) niż dla izomerów 5-*O-cis* (mieściła się w zakresie od 6.0 Hz do 7.1 Hz). Podobnie wartości przesunięcia chemicznego (δ_H , ppm) na widmie ^1H NMR, pochodzących od protonów pierścienia izoksazolinowego (węgla C4 oraz C5) były niższe dla izomerów 5-*O-trans* niż dla izomerów 5-*O-cis*. Odwrotną sytuację obserwowano na widmie ^{13}C NMR, gdzie wartości przesunięcia (δ_C , ppm) pochodzących od węgla C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego były większe dla izomerów 5-*O-trans* niż dla izomerów 5-*O-cis*.

Kiedy jako dipolarofile wykorzystywano układy *O*-(1-propenylowe), które posiadały stereogeniczne atomy węgla (eter (*E* + *Z*)-1-metylobutylo-(1-propenylowy) (**J37**), eter (*E* + *Z*)-glicydylowo-(1-propenylowy) (**J39**) i (*E* + *Z*)-1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(1-propenyl)- α -D-glukofuranoza (**J40**)), oczekiwane produkty reakcji (**J73**, **J80-J83**, tabela **14**) otrzymywano jako mieszaninę czterech izomerów (dwóch 5-*O-trans* oraz dwóch 5-*O-cis*). Na widmie ^1H NMR oraz ^{13}C NMR obserwowano obecność pików pochodzących od dwóch izomerów 5-*O-trans* oraz 5-*O-cis*, które dla ułatwienia w dalszej części niniejszej dysertacji (część eksperymentalna) oznaczano jako: 5-*O-trans*-1 i 5-*O-trans*-2 oraz 5-*O-cis*-1 i 5-*O-cis*-2. W tabeli **14** podany stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* dla izoksazolin – **J73**, **J80-J83**, to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O-trans*-1 + 5-*O-trans*-2)/(5-*O-cis*-1 + 5-*O-cis*-2).

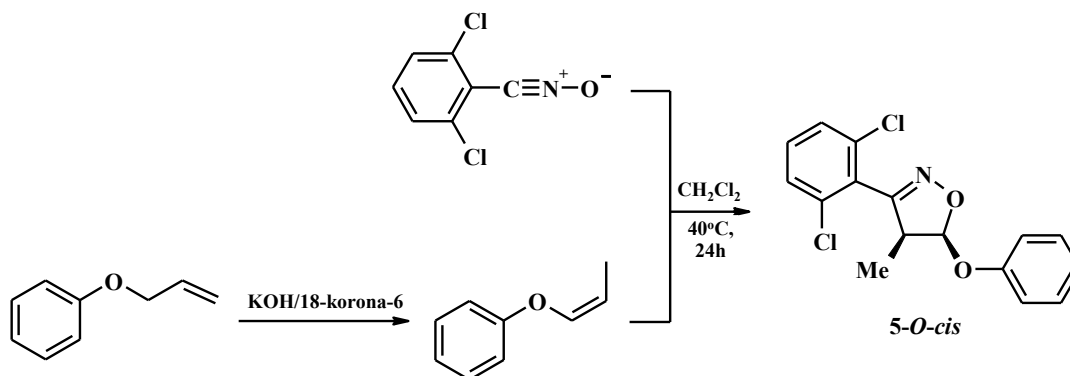
Analiza otrzymanych wyników (tabela **14**) wykazała, że stosunek izomerów *E/Z* dipolarofilów jest zgodny bądź w dużym stopniu zbliżony do stosunku izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* dla większości z otrzymanych 5-*O*-podstawionych izoksazolin (dla związków: **J71**, **J72**, **J74**, **J76** **J78-J83**), co może świadczyć o uzgodnionym charakterze reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Wyjątek stanowią trzy uzyskane izoksazoliny: **J73**, **J75**, **J77**, dla których stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* był diametralnie różny od stosunków izomerów *E/Z* dipolarofilii wykorzystanych w reakcji, co sugerowałoby niezgodniony, dwuetapowy mechanizm reakcji cykloaddycji z rotacją wokół utworzonego wcześniej wiązania węgiel-węgiel. W tym wypadku nie można również wykluczyć, iż w stanie przejściowym jedno z wiązań węgiel-węgiel powstaje szybciej niż drugie, ale nie na tyle szybko, aby reakcja zachodziła według mechanizmu dwuetapowego.

Strukturę jednej izoksazoliny, tj. (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J77**) potwierdzono za pomocą analizy ^1H i ^{13}C NMR oraz rentgenowskiej analizy strukturalnej. Wyhodowany monokryształ okazał się być izomerem *trans*-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J77**) - rysunek **21**.



Rysunek **21**. ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J77**).

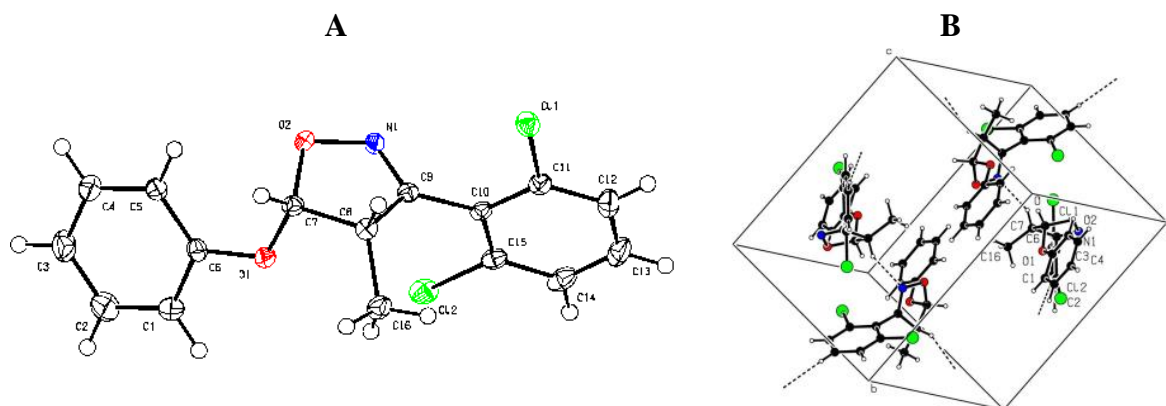
W celu uzyskania większej ilości informacji na temat mechanizmu reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej (czy jest uzgodniony czy etapowy) przeprowadzono reakcję tlenku do czystego izomeru *Z* eteru fenylo-(1-propenyloвого) (**J34a**). W reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do eteru (*Z*)-fenylo-(1-propenyloвого) (**J34a**), prowadzonej w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C przez 24 godziny (schemat **57**), jako produkt otrzymywano wyłącznie *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (**J76a**). Po wydzieleniu produktu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej odnotowano wydajność wynoszącą 81%.



Schemat **57**. Synteza *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76a**) *via* tandem izomeryzacja (eteru allylowo-fenylowego do eteru (*Z*)-fenylo-(1-propenyloвого)) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do eteru (*Z*)-fenylo-(1-propenyloвого)).

W opisaney powyżej reakcji wykorzystano dipolarofil o konfiguracji *Z*, uzyskany w reakcji izomeryzacji eteru allylowo-fenylowego katalizowanej przez układ zasadowy

(KOH/18-korona-6). Analiza widm ^1H oraz ^{13}C NMR mieszaniny poreakcyjnej wykluczyła obecność drugiego produktu reakcji cykloaddycji tj. izomeru o konfiguracji *trans*. Wynik ten sugeruje uzgodniony charakter przeprowadzonej reakcji cykloaddycji. Co więcej, budowę chemiczną otrzymanego związku potwierdzono nie tylko za pomocą analizy ^1H oraz ^{13}C NMR, ale także rentgenowskiej analizy strukturalnej. Wyhodowano monokryształ z zateżzonego roztworu *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76a**) w chlorku metylenu - rysunek 22.



Rysunek 22. ORTEP - struktury krystalograficznej *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76a**) (A). Upakowanie struktury krystalograficznej w komórce elementarnej (B) [320].

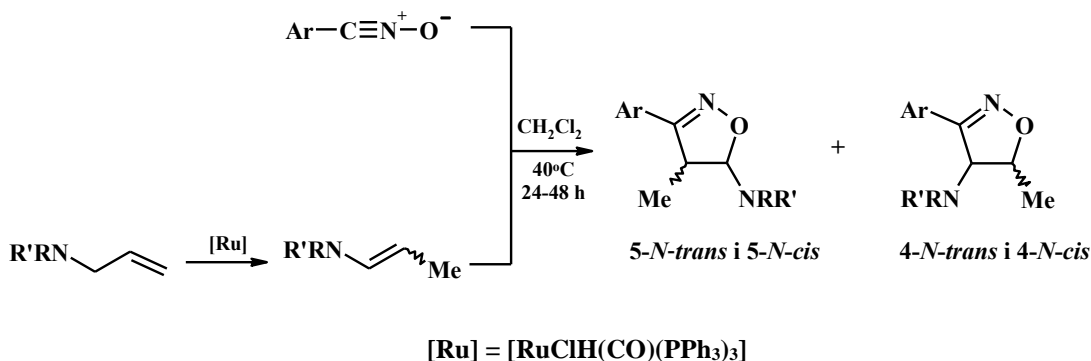
Wynik reakcji oraz wynik analizy struktury produktu mają duże znaczenia dla dyskusji o mechanizmie cykloaddycji tlenków nitryli do takich dipolarofilii, jak etery winylowe.

3. 2. 2. Synteza 3-arylo-4-metylo-5-*N*-podstawionych izoksazolin

W literaturze opisano metodykę syntezy 5-*N*-podstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do *N*-podstawionych alkenów, np. pochodnych 3-metylenoftalimidu [358], butadienyloamin [359] czy enamin [72, 360 - 363]. Inną drogą syntezy 5-*N*-podstawionych izoksazolin jest reakcja *N*-alkilo-*N*-cyklopropyloanilin z kwasem azotowym(V), jednak metoda ta ma zastosowanie ograniczone do wąskiej grupy związków [364].

W niniejszej dysertacji omówiono otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5-*N*-podstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej aromatycznych tlenków nitryli (**J19-J21**) do *N*-(1-propenylo)amidów, co przedstawiono na schemacie 58. Synteza tej

grupy izoksazolin na drodze reakcji cykloaddycji tlenków nitryli do układów *N*-(1-propenyloowych) otrzymanych z związków *N*-allilowych nie jest jak dotąd znana z literatury, poza publikacją z moim udziałem [345]. Podobnie, jak w przypadku już omówionych cykloaddycji liczone się z możliwością powstawania dwóch regioizomerów (5-*N*- i/lub 4-*N*-podstawionych izoksazolin).



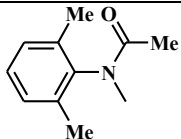
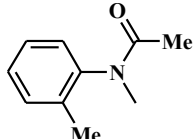
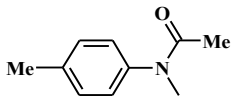
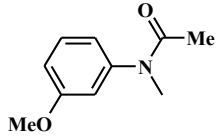
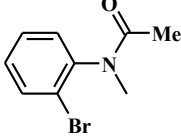
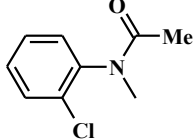
Schemat 58. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* izomeryzacja (*N*-alliloamidów do *N*-(1-propenyl)amidów) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do *N*-(1-propenyl)amidów).

Reakcje cykloaddycji prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C, przez 24 lub 48 godzin, w zależności od dipolarofila użytego w reakcji. Rolę dipoli pełniły trwałe tlenki: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**), które otrzymano z wykorzystaniem wcześniej opisanych metod (podrozdział 3. 1. 2.). Jako dipolarofile zastosowano *N*-(1-propenyl)amidy (**J43-J47**) uzyskane przeze mnie i przez innych członków zespołu w wyniku izomeryzacji odpowiednich układów *N*-allilowych (opisanych w podrozdziale 3. 1. 4. oraz 3. 1. 5.), katalizowanej przez wymieniony już kilkakrotnie kompleks rutenu(II). Wyniki syntez izoksazolin zrealizowanych jak na schemacie 58 zamieszczono w tabeli 15. Wszystkie syntez zakończyły się sukcesem, a wydajności produktów (wydzielanych przy użyciu chromatografii kolumnowej) mieściły się w przedziale od 56% do 80%. Pewne problemy stwarzała jedynie reakcja z udziałem enamidu zawierającego pierścień pirydynowy. Okazało, że w reakcji trwałych tlenków aromatycznych (**J19-J21**) z (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenyl)acetamidem (**J46**), przy zachowaniu równomolowego stosunku obu reagentów (w warunkach reakcji: chlorek metylenu, 40°C, 24h), konwersja układu *N*-(1-propenylowego) (**J46**), za każdym razem nie przekraczała 50%. Próby wydzielenia produktów reakcji z mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy chromatografii kolumnowej (pomimo dwukrotnego powtarzania procedury chromatograficznej) nie

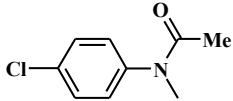
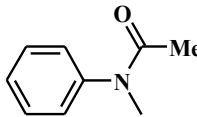
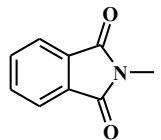
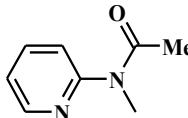
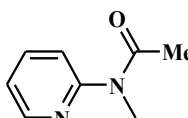
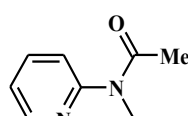
przyniosły oczekiwanych efektów. Było to wynikiem bardzo małej różnicy we współczynnikach retencji otrzymywanego produktu i substratu – układu *N*-(1-propenyloвого) (**J46**). Dopiero dopracowanie warunków syntezy, które polegało na: zwiększeniu ilości tlenku nitrylu w stosunku do dipolarofila, dodaniu nowej porcji tlenku nitrylu (nadmiar 1 eq) po 24 godzinach reakcji, wydłużeniu czasu reakcji do 48 godzin (tabela **15**), doprowadziło do uzyskania praktycznie ilościowej konwersji (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamidu (**J46**). Pozwoliło to na wydzielenie z mieszaniny poreakcyjnej izoksazolin (**J93-J95**) przy użyciu techniki chromatografii kolumnowej, z wydajnościami wynoszącymi od 76% do 79%. W pozostałych przypadkach konwersja układów *N*-(1-propenyloowych) była wyższa niż 75%, ale nie osiągnięto konwersji ilościowej. Izoksazoliny (**J84-J92**), po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej poprzez chromatografię kolumnową (na silikażelu, jako eluenty stosowano przeważnie mieszaninę heksan/octan etylu, w różnym stosunku objętościowym oraz chlorek metylenu) otrzymywano z wydajnościami wynoszącymi od 54% do 80% (tabela **15**).

Cykloaddycja 1,3-dipolarna trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do *N*-(1-propenylo)amidów nie była w pełni regioselektywna, ponieważ oprócz dominujących 5-*N*-podstawionych izoksazolin otrzymywano również 4-*N*-podstawione izoksazoliny (tabela **15**). W przypadku trzech izoksazolin (**J85, J89 i J92**, tabela **15**) udało się wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej izomery 4-*N*-podstawione (w dalszej części pracy oznaczane jako 4-*N-trans* oraz 4-*N-cis*). Z kolei dla pozostałych izoksazolin nie wyodrębniono 4-*N*-podstawionych cykloadduktów, ponieważ w mieszaninie poreakcyjnej ich ilość określona na podstawie interpretacji widm ¹H NMR (z porównania sygnałów pochodzących od protonów pierścienia izoksazolinowego przy węglu C5 dla 5-*N*-cykloadduktów i przy węglu C4 dla 4-*N*-cykloadduktów) nie przekraczała 2% lub w ogóle ich nie było.

Tabela 15. Synteza izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna ArCNO do enamidów typu R'RNCH=CHCH₃. Warunki reakcji: CH₂Cl₂, 40°C.

Nr	R'RN	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	t [h]	5- <i>N-trans</i> [%]	5- <i>N-cis</i> [%]	4- <i>N-trans</i> [%]	4- <i>N-cis</i> [%]	5- <i>N-trans</i> / 5- <i>N-cis</i> ^{f)}	4- <i>N-trans</i> / 4- <i>N-cis</i> ^{f)}	W [%] ^{h)}
J84		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	95	5	0	0	19	-	63
J85		<i>E</i> ^{b)}	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	75	0	25	0	5- <i>N-trans</i>	4- <i>N-trans</i>	79
J86		<i>E</i> ^{b)}	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	100	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	76
J87		<i>E</i> ^{b)}	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	100 ^{e)}	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	63
J88		<i>E</i> ^{b)}	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	100 ^{e)}	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	54
J89		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	92	0	8	0	5- <i>N-trans</i>	4- <i>N-trans</i>	61

cd. Tabela 15. Synteza izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna ArCNO do enamidów typu R'RNCH=CHCH₃. Warunki reakcji: CH₂Cl₂, 40°C.

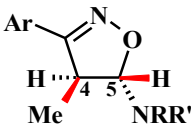
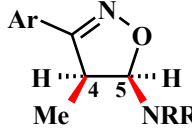
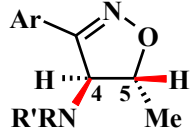
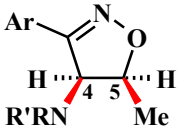
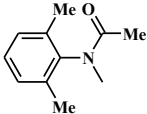
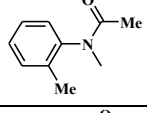
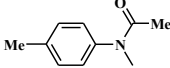
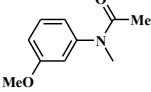
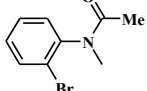
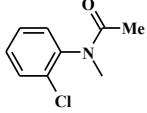
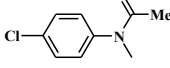
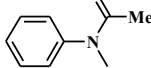
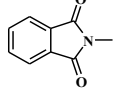
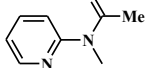
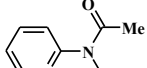
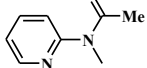
J90		<i>E</i> ^{b)}	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	100 ^{e)}	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	62
J91		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	100 ^{e)}	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	56
J92		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	24	82	4	12	2	20,5 ^{g)}	6,0 ^{g)}	80
J93		5,0	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{d)}	48	100 ^{e)}	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	79
J94		5,0	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ ^{d)}	48	100	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	76
J95		5,0	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ ^{d)}	48	100	0	0	0	5- <i>N-trans</i>	-	78

^{a)} stosunek izomerów dla RR'NCH=CHCH₃; ^{b)} *N*-(1-propenylo)amidy otrzymane przez innych członków zespołu; ^{c)} stosunek ArCNO : RR'NCH=CHCH₃ = 1 : 1; ^{d)} stosunek ArCNO : RR'NCH=CHCH₃ = 2 : 1; ^{e)} w mieszaninie poreakcyjnej < 2% izomeru 4-*N-trans*; ^{f)} stosunek izomerów; ^{g)} stosunek izomerów w mieszaninie poreakcyjnej; ^{h)} wydajność wydzielonego produktu

Opisana reakcja zachodziła praktycznie w sposób stereoselektywny, jedynie w wypadku dwóch związków (**J84** i **J92**, tabela 15) uzyskiwano mieszaninę izomerów odpowiednio, 5-*N-trans* i 5-*N-cis* oraz 4-*N-trans* i 4-*N-cis*. Regioizomery oraz izomery konfiguracyjne *cis* i *trans* rozróżniano w wyniku interpretacji widm ^1H NMR (tabela 16), na podstawie wartości stałej sprzężenia (J_H , Hz) pochodzącej od protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego (5-*N*-cykloadduktów) oraz przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego (4-*N*-cykloadduktów) (tabela 16). Wartość stałej sprzężenia dla izomerów 5-*N-cis* i 4-*N-cis* jest zawsze wyższa niż dla izomerów odpowiednio 5-*N-trans* i 4-*N-trans* (tabela 16), co oczywiście jest zgodne z danymi literaturowymi [52]. Jedynie w przypadku związku **J84** wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) dla izomeru 5-*N-trans* ($J_{H\text{ trans}} = 5.7$ Hz) była bardzo zbliżona do wartości stałej dla izomeru 5-*N-cis* ($J_{H\text{ cis}} = 6.0$ Hz). Ponadto w tym wypadku wykluczono tworzenie się 4-*N*-podstawionej izoksazoliny, biorąc pod uwagę niekorzystne oddziaływanie w stanie przejściowym pomiędzy pierścieniem 2,6-dichlorofenyłowym tlenku nitrylu, a grupą 2,6-dimetylofenylową dipolarofila. Bez wątpienia obserwowany efekt zawady sterycznej faworyzuje powstawanie 5-*N*-podstawionych izoksazolin.

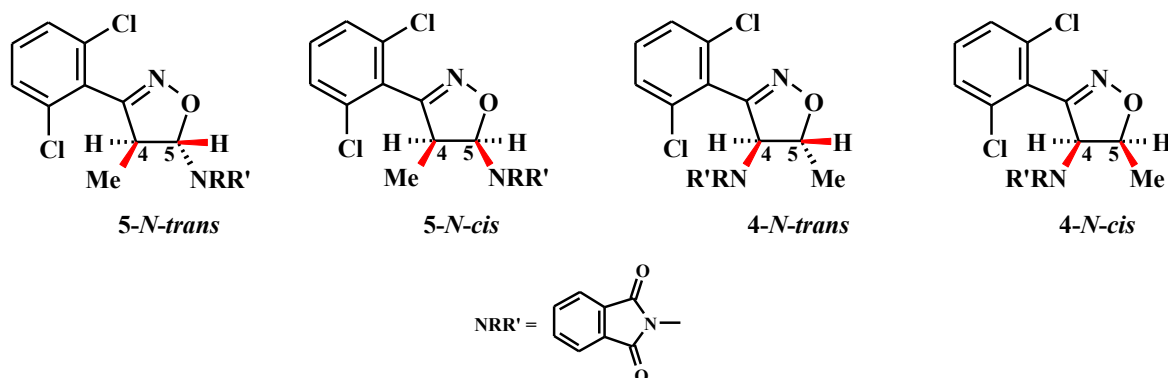
Dla większości izoksazolin (tabela 15) można postulować uzgodniony mechanizm reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do układów *N*-(1-propenyłowych), ponieważ wychodząc z izomeru *E* lub mieszaniny izomerów konfiguracyjnych, w której przeważał izomer *E* otrzymywano głównie *trans*-5-*N*-podstawione i *trans*-4-*N*-podstawione izoksazoliny. Tylko w dwóch przypadkach (związki: **J84** i **J92**) można mówić o niezgodnionym mechanizmie reakcji cykloaddycji, ponieważ produkty reakcji otrzymywano jako mieszaninę dwóch (lub czterech) izomerów 5-*N-trans* i 5-*N-cis* (oraz 4-*N-trans* i 4-*N-cis*), wychodząc z dipolarofilii o konfiguracji *E* (tabela 15 i 16). Ponadto, podobną zależność w swej pracy opisali Caramella oraz współpracownicy, gdy jako dipolarofile stosowali pochodne amidów kwasu krotonowego i kwasu cynamonowego, czyli związki o konfiguracji *E*. Wówczas otrzymywali wyłącznie 5-*N*-podstawione oraz 4-*N*-podstawione izoksazoliny [365].

Tabela 16. Dane spektroskopowe izomerów 5-*N*-podstawionych oraz 4-*N*-podstawionych izoksazolin.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>5-<i>N</i>-trans</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>5-<i>N</i>-cis</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>4-<i>N</i>-trans</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>4-<i>N</i>-cis</p> </div> </div>							
Nr	RR'N	Ar	Me [ppm] ^{a)}	H ₄ [ppm] ^{a)}	H ₅ [ppm] ^{a)}	<i>J</i> ₄₋₅ [Hz]	Izomer
J84		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.29 d	3.52 dq	6.89 d	5.7	5- <i>N</i> -trans
			1.29 d	3.61 m	6.31 d	6.0	4- <i>N</i> -cis
J85		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.27 d	3.29 dq	7.08 d	6.8	5- <i>N</i> -trans
			1.29 d	6.85 d	3.77 dq	5.9	4- <i>N</i> -trans
J86		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.24 d	3.51 dq	7.03 d	6.3	5- <i>N</i> -trans
J87		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.25 d	3.55 dq	7.03 d	6.2	5- <i>N</i> -trans
J88		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.32 d	3.45 dq	7.11 d	6.6	5- <i>N</i> -trans
J89		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.30 d	3.40 dq	7.11 d	6.6	5- <i>N</i> -trans
			1.34 d	6.33 d	3.41 dq	4.1	4- <i>N</i> -trans
J90		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.27 d	3.48 dq	7.03 d	6.6	5- <i>N</i> -trans
J91		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.26 d	3.51 dq	7.06 d	5.6	5- <i>N</i> -trans
J92		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.31 d	4.60 dq	6.36 d	7.9	5- <i>N</i> -trans
			1.52 d	5.07 dq	6.00 d	9.5	5- <i>N</i> -cis
			1.60 d	5.84 d	5.30 dq	4.9	4- <i>N</i> -trans
			1.80 d	5.92 d	5.24 dq	10.6	4- <i>N</i> -cis
J93		2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	1.30 d	3.72 dq	7.03 d	6.3	5- <i>N</i> -trans
J94		2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	1.14 d	3.59 dq	6.88 d	5.1	5- <i>N</i> -trans
J95		2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	1.21 d	3.57 dq	6.91 d	5.7	5- <i>N</i> -trans

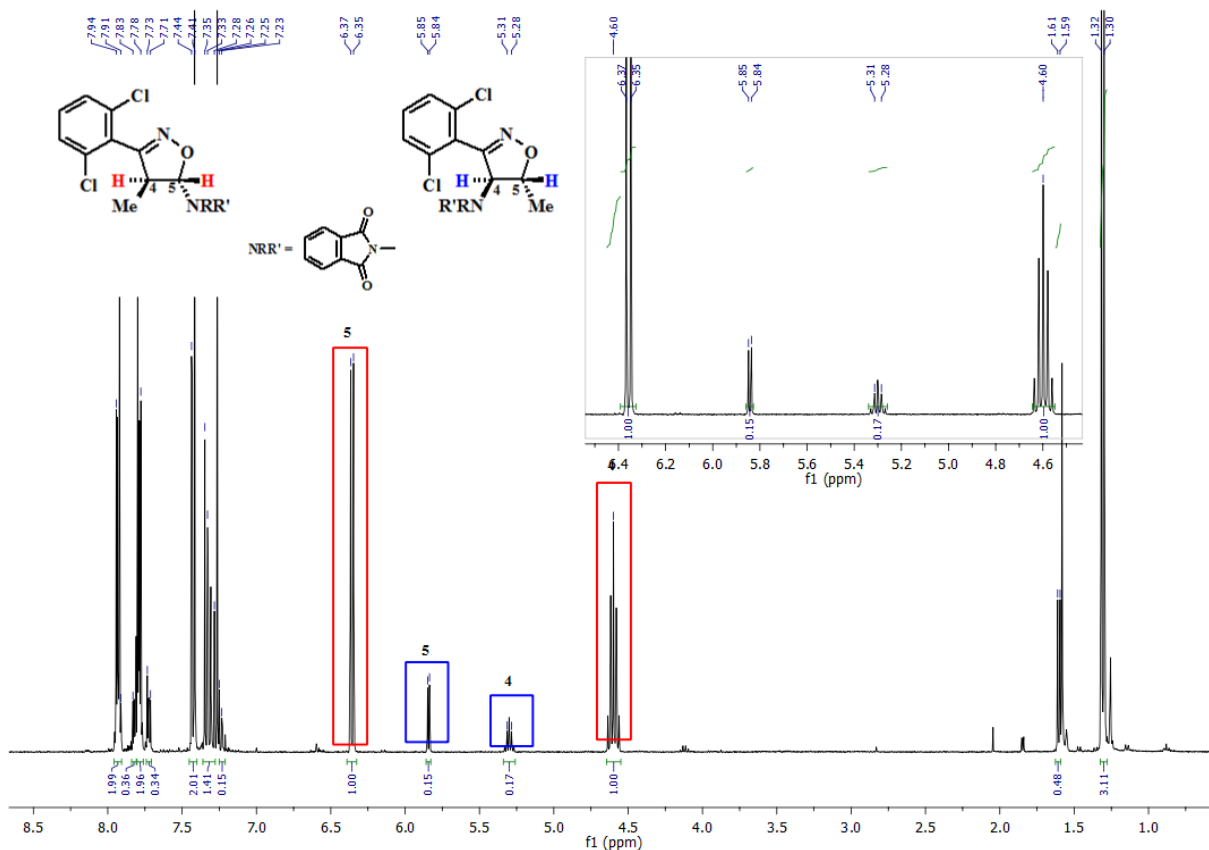
^{a)} multipletowość

W przypadku reakcji cykloaddycji tlenu 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do (*E*)-*N*-(1-propenylo)ftalimidu (**J47**), przeprowadzonej w warunkach podanych w tabeli 15, otrzymano tylko wszystkie cztery, izomeryczne izoksazoliny - rysunek 23.



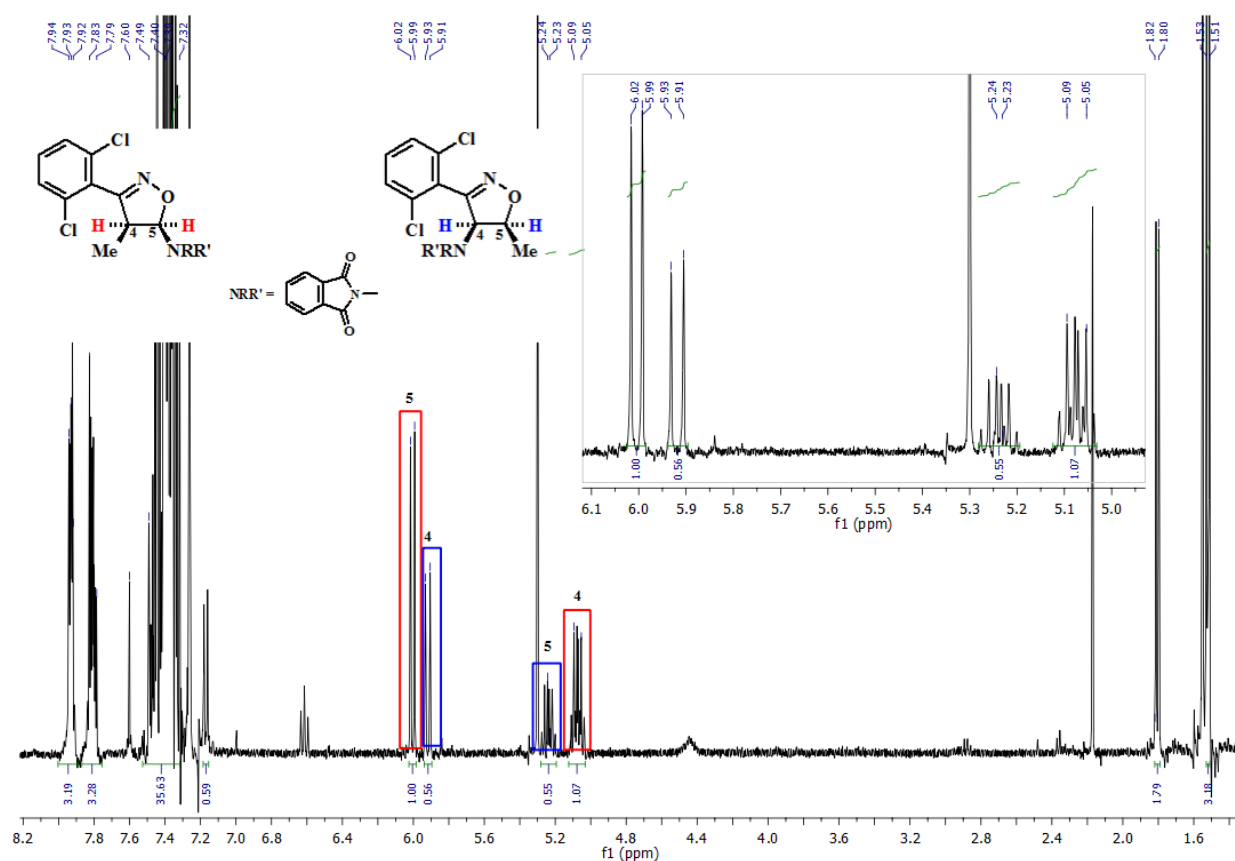
Rysunek 23. Izomery (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolin i (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazolin (**J92**).

Na rysunku 24 przedstawiono widmo ^1H NMR dwóch izomerów związku **J92**: *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny i *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazoliny. Kolorem czerwonym zaznaczono sygnały pochodzące od protonów przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego izomeru 5-*N-trans*, natomiast kolorem niebieskim zaznaczono sygnały pochodzące również od protonów przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego, ale izomeru 4-*N-trans*. Jak widać różnica wartości przesunięcia chemicznego (δ_{H}) pomiędzy protonami przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego dla izomeru 5-*N-trans* jest większa niż dla 4-*N-trans*. Sygnał przy przesunięciu chemicznym 6.36 ppm pochodzi od protonu przy węglu C5 izomeru 5-*N-trans*, który jest bardziej odsłaniany ze względu na sąsiedztwo z grupą amidową i dodatkowo atomem tlenu pierścienia izoksazolinowego, natomiast sygnał przy wartości przesunięcia 4.60 ppm od protonu przy węglu C4 jest przesłaniany. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku izomeru 4-*N-trans*, sygnał przy przesunięciu 5.84 ppm pochodzi od protonu przy węglu C4, który jest bardziej odsłaniany poprzez sąsiedztwo z grupą amidową, z kolei sygnał przy przesunięciu 5.30 ppm od protonu przy węglu C5.



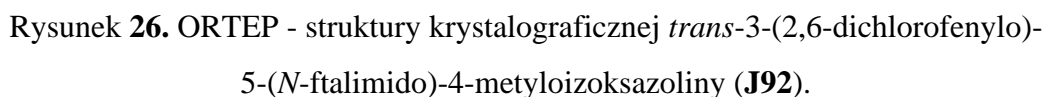
Rysunek 24. Widmo ^1H NMR *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny oraz *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazoliny (**J92**).

Natomiast na rysunku 25 przedstawiono widmo ^1H NMR dwóch izomerów związku **J92**: *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny i *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazoliny. Na widmie ^1H NMR przy wartości przesunięcia chemicznego (δ_{H}) mieszczącego się w przedziale od 7.35 ppm do 7.40 ppm widoczne są sygnały pochodzące od protonów aromatycznych, dimeru tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu. Kolorem czerwonym zaznaczono sygnały pochodzące od protonów przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego izomeru 5-*N-cis*, z kolei kolorem niebieskim zaznaczono sygnały pochodzące od protonów przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolinowego izomeru 4-*N-cis*. Różnica wartości przesunięcia chemicznego (δ_{H}) pomiędzy protonami przy węglu C4 i C5 pierścienia izoksazolinowego jest większa dla izomeru 5-*N-cis* niż dla 4-*N-cis*. Należy zaznaczyć, iż dla wyżej wymienionych izomerów (5-*N-cis* i 4-*N-cis*) nie zostało wykonane widmo ^{13}C NMR.

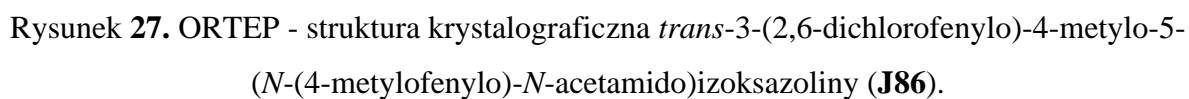


Rysunek 25. Widmo ^1H NMR *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny oraz *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazoliny (**J92**).

Ponadto, strukturę jednego z izomerów, a mianowicie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny (**J92**) potwierdzono przy użyciu analizy ^1H i ^{13}C NMR, a także rentgenowskiej analizy strukturalnej - rysunek 26. Otrzymano monokryształ izomeru 5-*N-trans* z zatężonej mieszaniny *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny i *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazoliny (**J92**) w chlorku metylenu.



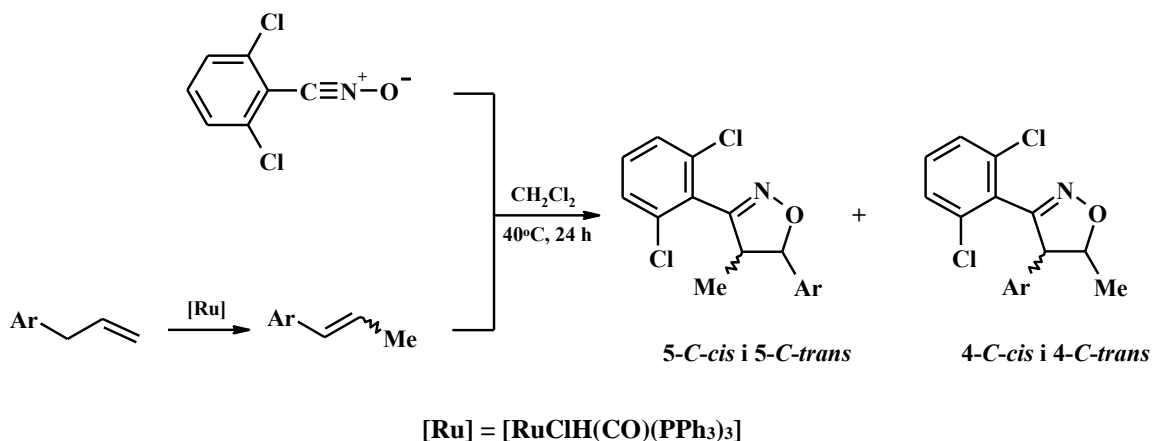
Warto podkreślić, iż udało się również wyhodować monokryształ z zatażonego roztworu *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J86**) równieŹ w chlorku metylenu - rysunek 27. Tym samym budowę chemiczn¹ *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J86**) potwierdzono nie tylko przy pomocy analizy ¹H i ¹³C NMR, ale równieŹ strukturalnej analizy rentgenowskiej.



3. 2. 3. Synteza 3-arylo-4-metylo-5-C-podstawionych izoksazolin

Reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do podstawionych alkenów są bardzo dobrze opisane w literaturze [23, 366, 367]. Otrzymywane pochodne to w większości związki z podstawnikami aryłowymi i/lub alkilowymi w pozycji 3 i 5 pierścienia izoksazolinowego, co związane jest z dostępnością dipolarofilii stosowanych w reakcji cykloaddycji.

W niniejszym podrozdziale omówiono w pierwszej kolejności reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów C-(1-propenyłowych) (**J49-J51**), które prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C przez 24 godziny (schemat 59).



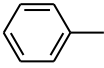
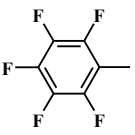
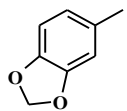
Schemat 59. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* tandem izomeryzacja (pochodnych allilowo-arylowych do układów C-(1-propenyłowych)) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do układów C-(1-propenyłowych)).

Jak to miało miejsce w poprzednich reakcjach, otrzymywano dwa regioizomery oraz izomery konfiguracyjne *cis* i/lub *trans*. W przedstawionej powyżej reakcji (schemat 59) rolę 1,3-dipola pełnił dobrze znany, trwały tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) otrzymany metodą dwuetapową (opisaną w podrozdziale 3. 1. 2.). Natomiast jako dipolarofile zastosowano układy C-(1-propenyłowe) uzyskane na drodze reakcji izomeryzacji odpowiednich handlowo dostępnych układów allilowo-arylowych, katalizowanej przez kompleks rutenu(II) ($[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$). Należy podkreślić, iż jak dotąd w literaturze nie opisano wykorzystania jako dipolarofilii w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej układów C-(1-propenyłowych) otrzymanych w wyniku migracji wiązania podwójnego. Zsyntezowane 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny (**J96-J98**) wydzielano z mieszanin poreakcyjnych za

pomocą chromatografii kolumnowej, uzyskując produkty z wydajnością od 66% do 80% (tabela 17). Konwersja odpowiednich układów *C*-(1-propenyłowych) była wyższa niż 75%, ale nie osiągnięto ilościowej.

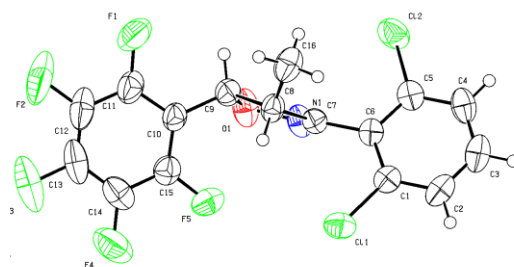
Jak to pokazują dane zawarte w tabeli 17, cykloaddycja tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów *C*-(1-propenyłowych) nie jest reakcją regioselektywną, uzyskiwano zarówno 5-*C*-podstawione jak również 4-*C*-podstawione izoksazoliny (tabela 17). W dwóch przypadkach (związek **J96** i **J97**, tabela 17), zaobserwowano, iż produkty cykloaddycji otrzymuje się praktycznie jako równomolową mieszaninę dwóch regioizomerów – *trans*-5-*C*-cykloadduktu oraz *trans*-4-*C*-cykloadduktu. Ponadto, wykorzystując dipolarofile o konfiguracji *E* lub jako mieszaninę dwóch izomerów konfiguracyjnych, z wyraźną przewagą izomeru *E* otrzymywano przeważnie *trans*-5-*C*-cykloaddukty oraz *trans*-4-*C*-cykloaddukty. Zatem można powiedzieć, iż opisana powyżej reakcja zachodziła w sposób uzgodniony, z wysoką stereoselektywnością.

Tabela 17. Synteza izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów *C*-(1-propenyłowych) typu ArCH=CHCH_3 . Warunki reakcji: stosunek 2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CNO}$: ArCH=CHCH_3 = 1 : 1, CH_2Cl_2 , 40°C, 24 h.

Nr	Ar	<i>E/Z</i> ^{a)}	5- <i>C-trans</i> [%]	5- <i>C-cis</i> [%]	4- <i>C-trans</i> [%]	4- <i>C-cis</i> [%]	W [%] ^{c)}
J96		16,3	45 ^{b)}	5 ^{b)}	50	0	80
J97		14,8	43	0	57	0	69
J98		<i>E</i>	84	0	16	0	66

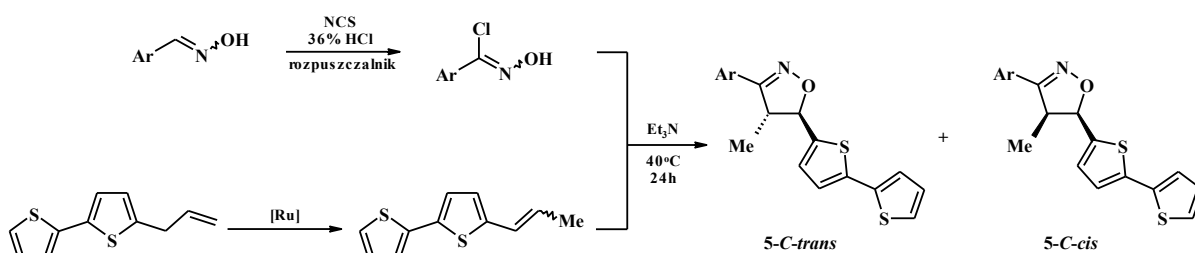
^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych; ^{b)} stosunek izomerów 5-*C-trans*/5-*C-cis* = 9,3; ^{c)} wydajność wydzielonego produktu

Monokryształy *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J97**) wyhodowano w typowy sposób, z frakcji produktu po kolumnie chromatograficznej, pozostawionej do powolnego odparowania rozpuszczalnika - rysunek 28. Dzięki temu budowę chemiczną potwierdzono nie tylko za pomocą analizy ^1H i ^{13}C NMR, ale także rentgenowskiej analizy strukturalnej.



Rysunek 28. ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-(pentafluorofenyl)-4-metyloizoksazoliny (**J97**).

Cykloaddycja 1,3-dipolarna podstawionych tlenków nitryli o zróżnicowanej trwałości do (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (**J48**) pozwoliła na otrzymanie nowej grupy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z motywem bitiofenowym - schemat **60** [321]. Reakcje przeprowadzono w odpowiednim rozpuszczalniku (chlorek metylenu lub DMF), w temperaturze 40°C, przez 24 godziny.

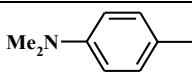
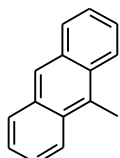
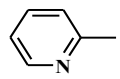


Schemat 60. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* tandem izomeryzacja (5-allilo-2,2'-bitiofenu do (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu).

Jako dipolarofil za każdym razem stosowano (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofen (**J48**), który otrzymano z 5-allilo-2,2'-bitiofenu (**J29**) w reakcji migracji wiązania podwójnego, katalizowanej przez [RuClH(CO)(PPh₃)₃]. Wykorzystane w reakcji 1,3-dipole to podstawione, aromatyczne tlenki nitryli (tabela 18), które generowano *in situ* z chlorków oksymoiloowych, przy użyciu trietyloaminy, a te z kolei otrzymywano z odpowiednich benzaldoksymów (co opisano w podrozdziale 3. 1. 2.). Podstawione tlenki nitryli generowano dopiero po wprowadzeniu do mieszaniny reakcyjnej dipolarofila, aby w ten sposób ograniczyć niekorzystną reakcję ich dimeryzacji do pochodnych furoksanu.

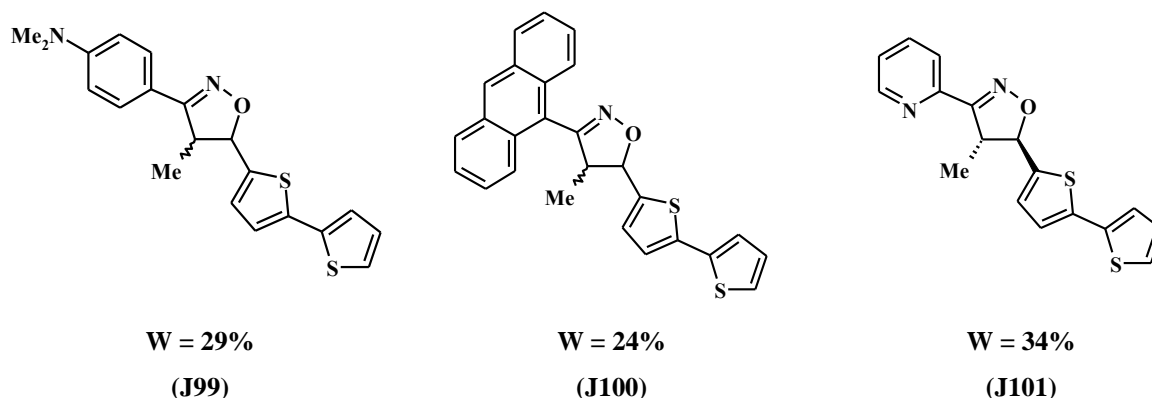
Wszystkie wykonane reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej zakończyły się powodzeniem. Oczekiwane produkty reakcji (**J99-J101**), po wydzieleniu z mieszanin poreakcyjnych przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując odpowiednio dobrany dla każdego związku eluent), otrzymano z wydajnościami wynoszącymi odpowiednio: 29% (**J99**), 24% (**J100**) i 34% (**J101**) (tabela 18). Dla każdej z przeprowadzonych reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, przy zachowaniu równomolowego stosunku obu reagentów ($\text{ArCNO} : \text{btCH=CHCH}_3 = 1 : 1$), konwersja dipolarofila, tj. (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (**J48**) była niska i nie przekraczała 40% [321]. Wykonana analiza ^1H NMR dla mieszaniny poreakcyjnej wykazała, iż w przypadku tlenku pirydyn-2-ylokarbonitrylu (podobnie wobec pozostałych tlenków benzonitryli zastosowanych w przeprowadzonych reakcjach) stosunek izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dla nieprzereagowanego dipolarofila był znacząco różny od stosunku *E/Z* dla użytego do reakcji (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (**J48**). Mianowicie, przed reakcją cykloaddycji 1,3-dipolarnej wynosił 9 : 1, natomiast w nieprzereagowanym dipolarafilu 5 : 1. Oznaczało to, iż izomer *E* 5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (**J48**) był bardziej reaktywny i zdecydowanie szybciej ulegał reakcji cykloaddycji niż izomer *Z* tego dipolarofila. Analogiczna zależność została kilkakrotnie opisana w literaturze [3, 52, 353].

Tabela 18. Synteza izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna ArCNO do (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (**J48**). Warunki reakcji: stosunek $\text{ArCNO} : \text{btCH=CHCH}_3 = 1 : 1$, 40°C, 24h.

Nr	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	Rozpuszczalnik	5- <i>C-trans</i> / 5- <i>C-cis</i> ^{b)}	W [%] ^{c)}
J99	9,0		CH_2Cl_2	5,00	29
J100	9,0		DMF	7,69	24
J101	9,0		DMF	<i>Trans</i>	34

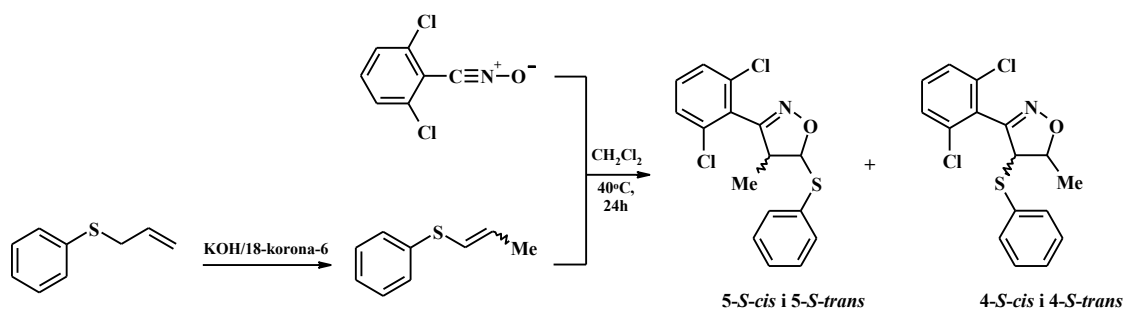
^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dla dipolarofila; ^{b)} stosunek izomerów konfiguracyjnych *trans* i *cis* izoksazolin; ^{c)} wydajność wydzielonego produktu

Reasumując, regioselektywnie otrzymywano wyłącznie 3-arylo-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metyloizoksazoliny (**J99-J101**), jako mieszaniny dwóch izomerów 5-*C-trans* oraz 5-*C-cis*, z wyraźną przewagą izomeru 5-*C-trans*, zatem reakcja zachodziła z wysoką stereoselektywnością (rysunek 29). Trudno jednak wyciągać wnioski odnośnie do mechanizmu reakcji, czy był uzgodniony, czy też etapowy. Wynika to z niepełnej konwersji oraz stosunkowo niskiej wydajności wyizolowanych, czystych produktów.



Rysunek 29. Struktury 3-arylo-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metyloizoksazolin (**J99-J101**) otrzymanych w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

Należy zaznaczyć, iż dla 5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazoliny (**J101**) nie udało się wydzielić izomeru 5-*C-cis*, ze względu na jego niewielką ilość (poniżej 2%), określoną w wyniku interpretacji widma ^1H NMR mieszaniny poreakcyjnej (porównanie sygnałów pochodzących od protonów pierścienia izoksazolinowego przy węglu C5 dla *trans*-5-*C*-cykloadduktu i *cis*-5-*C*-cykloadduktu). Co ciekawe, podczas wydzielania *trans*-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazoliny (**J101**) techniką chromatografii kolumnowej z mieszaniny poreakcyjnej udało się wydzielić dodatkowo frakcję zawierającą niezidentyfikowane zanieczyszczenia. Po zatężeniu frakcji na wyparce rotacyjnej i analizie ^1H NMR, na widmie zaobserwowano wyłącznie sygnały pochodzące od protonów aromatycznych. W wyniku powolnego odparowania rozpuszczalnika, zaobserwowano wytrącenie się biało-różowego, krystalicznego ciała stałego. Rentgenowska analiza strukturalna otrzymanego kryształu wykazała, iż uzyskany związek to produkt dimeryzacji tlenku pirydyn-2-ylokarbonitrylu czyli 3,4-bis(pirydyn-2-ylo)furoksan (**J101a**, rysunek 30).

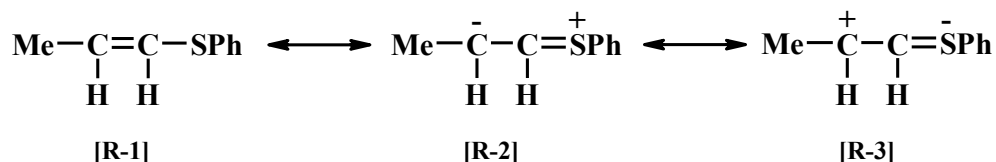


Schemat 61. Otrzymywanie 3-(2,6-dichlorofenyl)- 5-fenylosulfido-4-metyloizoksazoliny oraz 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-fenylosulfido-5-metyloizoksazoliny *via* tandem izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna [320].

Zastosowany w reakcji dipol, a mianowicie tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) uzyskano z chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J17**), w sposób opisany w podrozdziale 3. 1. 2. Z kolei dipolarofil (**J52**) otrzymano z handlowo dostępnego sulfidu alilowo-fenyłowego w reakcji migracji wiązania podwójnego, katalizowanej przez zasadowy układ katalityczny (KOH/18-korona-6). Oczekiwane produkty reakcji wydzielono z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej (na silikażelu, stosując jako eluent toluen). Reakcja nie zachodziła regioselektywnie, jako produkty otrzymywano 5-*S*-podstawione oraz 4-*S*-podstawione izoksazoliny z wydajnością odpowiednio 50% i 7%, stosunek izomerów *trans*-5-*S*/*trans*-4-*S* wynosił 43 : 8, natomiast izomerów *cis*-5-*S*/*cis*-4-*S* wynosił 45 : 4 (tabela 19) [320]. Podobne wyniki co dotyczy regio- i stereoselektywności uzyskali Caramella i współpracownicy, którzy opisali reakcję cykloaddycji tlenku benzonitrylu oraz tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu do sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenyłowego) (*E*/*Z* = 1) [353]. Jako produkty reakcji otrzymywali głównie *trans*-5-*S*-podstawione i *cis*-5-*S*-podstawione izoksazoliny, a także w niewielkiej ilości *trans*-4-*S*-podstawione izoksazoliny. Dla tlenku benzonitrylu stosunek *trans*-5-*S*/*trans*-4-*S* wynosił 84 : 16, z kolei dla tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu stosunek *trans*-5-*S*/*trans*-4-*S* był równy 83 : 17. W obu powyższych przypadkach (dla tlenku benzonitrylu oraz tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu) izomer *cis*-5-*S* stanowił około 1/3 ilości izomeru *trans*-5-*S*, a izomeru *trans*-4-*S* nie wyizolowano [353].

Przyczyną braku regioselektywności w reakcjach cykloaddycji tlenków nitryli do układów *S*-(1-propenyłowych) jest mniejsze zróżnicowanie pomiędzy winylowymi atomami węgla (dotyczy to gęstości elektronowej i współczynników funkcji falowej dla orbitali HOMO) w porównaniu do analogicznych układów *O*-(1-propenyłowych) [320].

Zaobserwowana regioselektywność wyżej omówionej reakcji jest wynikiem obecności struktury rezonansowej [R-3] w hybrydzie rezonansowej fragmentu $-C=C-S$ sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) (**J52**), w której podstawnik SPh staje się akceptorem elektronów wiązania π ze względu na udział pustych orbitali d atomu siarki w delokalizacji (rysunek 31) [353].



Rysunek 31. Struktury rezonansowe sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) (**J52**).

Tabela 19. Synteza 5-*S*-podstawionych i 4-*S*-podstawionych izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna 2,6-Cl₂C₆H₃CNO do (*E* + *Z*)-PhSCH=CHCH₃. Warunki reakcji: 2,6-Cl₂C₆H₃CNO : PhSCH=CHCH₃ = 1 : 1, CH₂Cl₂, 40°C, 24h.

Nr	<i>E/Z</i> ^{a)}	5- <i>S-trans</i> [%]	5- <i>S-cis</i> [%]	4- <i>S-trans</i> [%]	4- <i>S-cis</i> [%]	W [%] ^{d)}
J102	0,87	43 ^{b)}	45 ^{b)}	8 ^{c)}	4 ^{c)}	57

^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych dla PhSCH=CHCH₃; ^{b)} stosunek izomerów 5-*S-trans*/5-*S-cis* = 0,94; ^{c)} stosunek izomerów 4-*S-trans*/4-*S-cis* = 2,0; ^{d)} wydajność wydzielonych 5-*S*-podstawionych (50%) i 4-*S*-podstawionych izoksazolin (7%)

Stosunek izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dla dipolarofila (sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) (**J52**)) był zbliżony do stosunku *trans/cis* tylko dla izomerów 5-*S-trans*/5-*S-cis* 5-*S*-podstawionych izoksazolin (**J102**), co sugerowałoby w tym wypadku uzgodniony charakter cykloaddycji (tabela 19). Jednak w przypadku 4-*S*-podstawionych izoksazolin (**J102**) dominował izomer 4-*S-trans* (tabela 19). Zatem cykloaddycja tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) (**J52**) zachodzi prawdopodobnie według mechanizmu dwuetapowego, z rotacją wokół wiązania węgiel-węgiel utworzonego w pierwszym etapie.

Związek **J102** uzyskiwano jako mieszaninę czterech izomerów: 5-*S-trans* i 5-*S-cis* oraz 4-*S-trans* i 4-*S-cis* (tabela 20). Izomery te rozróżniano na podstawie wartości stałej

sprężenia (J_H , Hz) oraz wartości przesunięcia chemicznego (δ_H , ppm) na widmie ^1H NMR, pochodzących od protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego (5-*S*-cykloadduktów) i przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego (4-*S*-cykloadduktów) (tabela 20). Podobnie jak dla wcześniej omówionych *O*-, *N*- i *C*-podstawionych izoksazolinach, wartość stałej sprężenia (J_H , Hz) dla izomerów *cis* była większa niż dla izomerów *trans* (tabela 20), zgodnie z danymi literaturowymi [353]. I tak, dla izomerów 5-*S-cis* i 4-*S-cis* wartość stałej sprężenia wynosiła odpowiednio 9.2 Hz i 8.8 Hz, natomiast dla izomerów 5-*S-trans* i 4-*S-trans* wartość stałej wynosiła 6.5 Hz i 5.8 Hz (tabela 20). Dla protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego 5-*S*-cykloadduktów wartość przesunięcia chemicznego (δ_H , ppm) była wyraźnie wyższa (dla 5-*S-trans* wynosiła 5.72 ppm, a dla 5-*S-cis* 6.22 ppm) niż dla protonu przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego 4-*S*-cykloadduktów (dla 4-*S-trans* wynosiła 4.75 ppm, a dla 5-*S-cis* 5.14 ppm) (tabela 20). Ponieważ proton zlokalizowany przy węglu C5 (5-*S*-cykloadduktów) jest bardziej odsłaniany ze względu na sąsiedztwo z grupą sulfidową i dodatkowo atomem tlenu pierścienia izoksazolinowego.

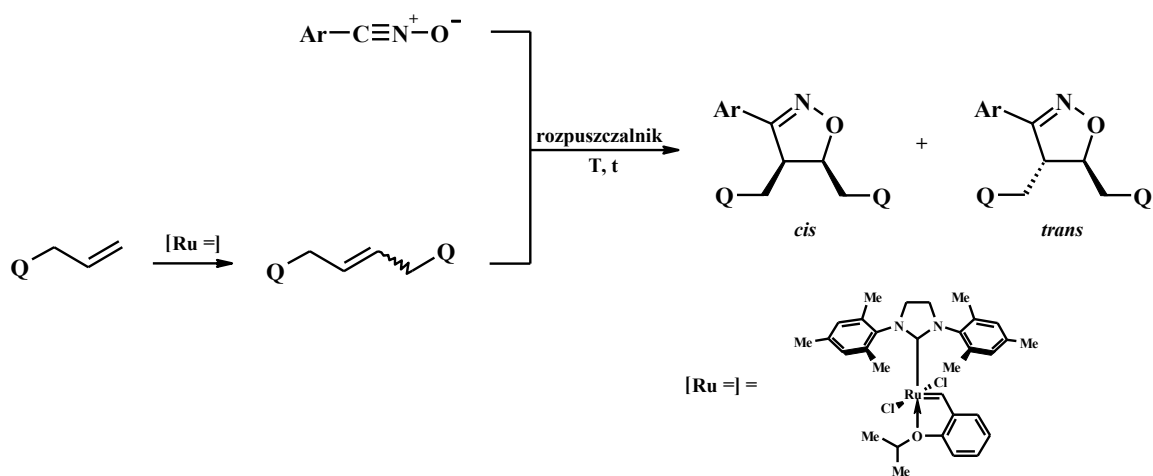
Tabela 20. Dane spektroskopowe izomerów: 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenylosulfido-4-metyloizoksazolin i 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-fenylosulfido-5-metyloizoksazolin (**J102**).

5-<i>S-trans</i>	5-<i>S-cis</i>	4-<i>S-trans</i>	4-<i>S-cis</i>	
Me [ppm]^{a)}	H₄ [ppm]^{a)}	H₅ [ppm]^{a)}	<i>J</i>₄₋₅ [Hz]	Izomer
1.25 d	3.71 dq	5.72 d	6.5	5- <i>S-trans</i>
1.25 d	4.20 dq	6.22 d	9.2	5- <i>S-cis</i>
1.80 d	4.75 d	4.86 dq	5.8	4- <i>S-trans</i>
1.60 d	5.14 d	5.02 dq	8.8	4- <i>S-cis</i>

^{a)} multipletowość

3. 3. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $QCH_2CH=CHCH_2Q$ z $ArCNO$

Jednym z głównych celów badawczych niniejszej dysertacji było otrzymanie nowej grupy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w wyniku zastosowania sekwencji reakcji: homometatezy (związków allilowych do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu), następnie cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do zsyntezowanych produktów homometatezy, przedstawionej na schemacie **62** [322].



rozpuszczalnik = CH_2Cl_2 lub DMF, T = 40°C lub 100°C, t = 24h lub 96h

Schemat **62**. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* homometateza (związków allilowych do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do produktów homometatezy) [322].

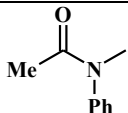
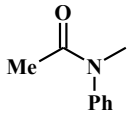
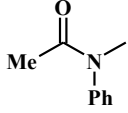
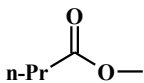
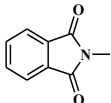
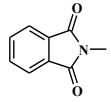
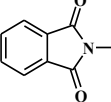
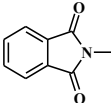
Zależnie od użytego dipolarofila ($QCH_2CH=CHCH_2Q$), reakcję cykloaddycji prowadzono w odpowiednio dobranych warunkach: rozpuszczalnik (chlorek metylenu lub DMF), temperatura (40°C lub 100°C), czas (24h lub 96h) (tabela **21**). Niezbędne do reakcji dipolarofile zostały otrzymane w wyniku reakcji homometatezy związków allilowych (handlowo dostępnych lub uzyskanych przez mnie, podrozdział **3. 1. 4.** oraz **3. 1. 5.**), wykonanej w obecności katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji. W tym miejscu warto zwrócić uwagę, iż homometateza związków allilowych jest dobrze znana i opisana w literaturze. Dla przykładu układy o ogólnym wzorze $QCH_2CH=CHCH_2Q$, gdzie Q = alkil-O [290, 370, 371], aryl-O [289, 372] $Ph_2P(O)$ [289], $MeC(O)O$ [290], $n\text{-}PrC(O)$ [289], $Bu_2NC(O)$ [289], MeS [292] i itd., otrzymywane są ze związków allilowych w reakcji

homometatezy katalizowanej poprzez katalizatory Grubbsa przeważnie I oraz II generacji. Również prawie wszystkie wykorzystane w pracy dipolarofile, typu $QCH_2CH=CHCH_2Q$, gdzie $Q = n\text{-BuO}$ [211], Me_3CS [373], $n\text{-PrC(O)O}$ [374, 375], PhO [376] lub N -ftalimido [377] to związki znane z literatury. Jednak jak to tej pory nie opisano ich metodyki syntezy ze związków allilowych na drodze reakcji homometatezy. Zastosowanie tej metodyki, pozwoliło na otrzymanie ww. związków w postaci dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z* lub z wysoką *E*-stereoselektywnością, co wcześniej nie było możliwe. Jak już sygnalizowano wątek dotyczący procesu homometatezy realizowany był w głównej mierze przez zespół Prof. C. Pietraszuka z UAM, w ramach projektu badawczego pt. „Nowe zastosowanie związków allilowych w syntezie organicznej” (N N204 272237). Należy podkreślić, iż w czasie odbytego stażu na UAM (projekt „TWING – Transfer Wiedzy Nauka – Gospodarka: Program stypendialny”) opracowałam wraz z zespołem z UAM procedurę syntezy jednego z użytych w pracy dipolarofilii, tj. (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**), co opisano w podrozdziale **3. 1. 7**.

1,3-Dipole stosowane w badaniach to trwałe tlenki: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**). Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) uzyskiwano z chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**) w obecności zasady, a ten z kolei z 2,6-dichlorobenzaldoksymu (**J13**), przy pomocy metody dwuetapowej (podrozdział **3. 1. 2.**). W drugim etapie syntezy w roli zasady, oprócz powszechnie znanej trietyloaminy, po raz pierwszy zastosowano *N,N*-dietyloaminometylopolistyren (podrozdział **3. 1. 2.**). Natomiast pozostałe dwa tlenki: 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) i 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**) otrzymywano bezpośrednio z odpowiednich benzaldoksymów, stosując metodę jednoetapową opisaną w podrozdziale **3. 1. 2.**

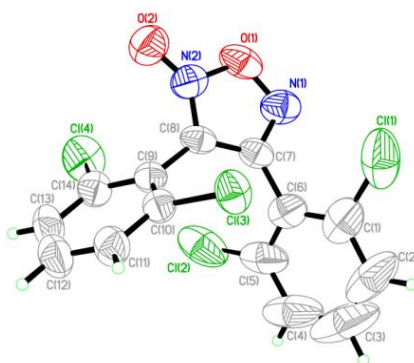
Wszystkie oczekiwane cykloaddukty (**J103-J110**) uzyskano zgodnie ze schematem **62**, po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej przy użyciu chromatografii kolumnowej z wydajnością wynoszącą od 21% do 83% (tabela **21**). Konwersja dipolarofilii wykorzystanych w przeprowadzonych syntezach nie zawsze przekraczała 60%.

Tabela 21. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna ArCNO do produktów homometatezy, typu QCH₂CH=CHCH₂Q. Warunki oraz wyniki reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej.

Nr	Q	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	T [°C]	t [h]	Rozp.	<i>Trans/cis</i> ^{d)}	W [%] ^{f)}
J103		10,0	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂	<i>trans</i> ^{e)}	21
J103a		10,0	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	100	24	CH ₂ Cl ₂ ^{tp}	<i>trans</i> ^{e)}	31
J103b		10,0	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	100	24	CH ₂ Cl ₂ ^{hp}	<i>trans</i> ^{e)}	83
J104	<i>n</i> -BuO-	3,4	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂	3,2	68
J105	PhO-	<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂	<i>trans</i>	57
J106		7,14	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂	<i>trans</i> ^{e)}	57
J107	Me ₃ CS-	6,8	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂	7,1	25
J107a	Me ₃ CS-	6,8	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	100	24	CH ₂ Cl ₂ ^{tp}	7,0	37
J107b	Me ₃ CS-	6,8	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	40	24	CH ₂ Cl ₂ ^{hp}	7,1	76
J108		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	100	96	DMF	<i>trans</i>	82
J108a		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{b)}	100	24	DMF	<i>trans</i>	20 ^{g)}
J109		<i>E</i>	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	100	96	DMF	<i>trans</i>	66
J110		<i>E</i>	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ ^{c)}	100	96	DMF	<i>trans</i>	70

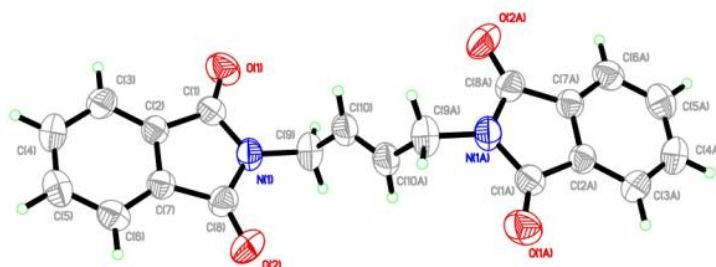
^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych dla QCH₂CH=CHCH₂Q; ^{b)} stosunek ArCNO : QCH₂CH=CHCH₂Q = 1 : 1; ^{c)} stosunek ArCNO : QCH₂CH=CHCH₂Q = 4 : 1; ^{d)} stosunek izomerów; ^{e)} nie wyizolowano czystego izomeru *cis*; ^{f)} wydajność wydzielonego produktu; ^{g)} konwersja QCH₂CH=CHCH₂Q; Rozp. - rozpuszczalnik; ^{tp} ciśnienie równowagowe, atmosferyczne (ciśnienie jakie powstało w zamkniętym, stalowym reaktorze w danej temperaturze - nie wyższe niż 5 atm); ^{hp} wysokie ciśnienie (1,2 (±0,2) GPa)

Zaobserwowano znacznie niższą wydajność cykloadduktów (**J103**, **J107** i **J108a**), kiedy stosowano dipolarofile ($\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$) z grupami funkcyjnymi charakteryzującymi się dużą zawadą steryczną (np.: $\text{Q} = \text{PhN}(\text{COMe})$ (**J30**), Me_3CS oraz *N*-ftalimido) (tabela 21). W reakcji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**) lub (*E* + *Z*)-1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-enu, przy zachowaniu równomolowego stosunku obu reagentów ($2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CNO} : \text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q} = 1 : 1$), w zastosowanych warunkach (chlorek metylenu, 40°C, 24h), otrzymywano izoksazoliny (**J103**) i (**J107**) z wydajnością wynoszącą odpowiednio 21% oraz 25% (tabela 21), co było wynikiem niecałkowitej konwersji dipolarofilii, która wynosiła zaledwie 28-30%. Przeprowadzono, także reakcję cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do obu wymienionych dipolarofilii w reaktorze stalowym w warunkach ciśnienia równowagowego (warunki: chlorek metylenu, 100°C, 24h), uzyskując oczekiwane produkty - **J103a** i **J107a**, z nieco wyższą wydajnością wynoszącą 31% oraz 37%. Biorąc pod uwagę, iż wysokie ciśnienie ma pozytywny wpływ na przebieg reakcji cykloaddycji wykonano również syntezę w warunkach wysokiego ciśnienia rzędu 1,2 ($\pm 0,2$) GPa w teflonowej kapsule (w aparaturze do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych, w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Śląskiego) w celu zwiększenia wydajności cykloadduktów. Początkowo, reakcję prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 100°C, przez 24 godziny (tabela 21). W zastosowanych warunkach jeden z dipolarofilii czyli (*E* + *Z*)-1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-enu ulegał rozkładowi, ze względu na zbyt wysoką temperaturę procesu. Dlatego kolejną próbę wykonano w tych samych warunkach dotyczy to rozpuszczalnika oraz czasu reakcji (chlorek metylenu, 24h), ale w obniżonej temperaturze do 40°C. W efekcie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazolinę (**J103b**) oraz (*trans* + *cis*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazoliny (**J107b**), po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu techniką chromatografii kolumnowej uzyskano z wyższą wydajnością niż we wcześniej przeprowadzonych syntezach, wynoszącą odpowiednio 83% i 76% (tabela 21). Podczas wydzielania z mieszaniny poreakcyjnej *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J103**) przy użyciu chromatografii kolumnowej (na silikażelu, jako eluent stosowano mieszaninę octan etylu : heksan w stosunku objętościowym 3 : 2), udało się wydzielić dodatkową frakcję. Z której w trakcie zateżania za pomocą wyparki rotacyjnej otrzymano białe kryształy, znanego z literatury dimeru tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), a mianowicie 3,4-bis(2,6-dichlorofenylo)furoksan (**J103c**, rysunek 32) [378, 379].



Rysunek 32. ORTEP - struktury krystalograficznej 3,4-bis(2,6-dichlorofenyl)furoksanu (**J103c**).

Początkowo reakcję cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do (*E*)-1,4-bis(*N*-metyloftalimido)but-2-enu, prowadzono przy zachowaniu równomolowego stosunku obu substratów, w DMF, w temperaturze 100°C, przez 24 godziny (tabela 21). Wynik syntezy nie był zadowalający, uzyskano zaledwie 20% konwersję dipolarofila, który wykazywał małą reaktywność. Próby wydzielenia oczekiwanego produktu - **J108a**, przy pomocy chromatografii kolumnowej (pomimo dwukrotnie powtórzonej procedury, za drugim razem z gęstym kolektorem frakcji) zakończyły się niepowodzeniem, co spowodowane było niewielką różnicą we współczynnikach retencji dipolarofila oraz cykloadduktu (**J108a**). Prawie każda z uzyskanych frakcji po kolumnie oprócz *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108a**) zawierała nieprzereagowany dipolarofil, którego udział w poszczególnych frakcjach był dosyć zróżnicowany i wynosił od 15% do 70%. Co ciekawe, podczas zatężania na wyparce rotacyjnej jednej z pierwszych frakcji po kolumnie, nie zawierającej oczekiwanego cykloadduktu, otrzymano monokryształ (*E*)-1,4-bis(*N*-ftalimido)but-2-enu (**J108ab**, rysunek 33).



Rysunek 33. ORTEP - struktury krystalograficznej (*E*)-1,4-bis(*N*-ftalimido)but-2-enu (**J108ab**).

Postanowiono zatem zmieć warunki reakcji, polegało to na: zwiększeniu stosunku 2,6-Cl₂C₆H₃CNO : dipolarofil do 4 : 1 (po 24 godzinach dodawano „świeżą” porcję tlenku) oraz wydłużeniu czasu syntezy do 96 godzin, przy zachowaniu temperatury 100°C. Dzięki temu uzyskano konwersję (*E*)-1,4-bis(*N*-ftalimido)but-2-enu wynoszącą ponad 90%. *trans*-3-(2,6-Dichlorofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazolinę (**J108**) bez przeszkód oczyszczono i wydzielono z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą techniki chromatograficznej, otrzymując czysty produkt z wydajnością wynoszącą 82% (tabela 21). Wobec pozostałych 1,3-dipoli (tlenku 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) i tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)) zastosowano identyczne warunki syntezy jak wcześniej opisano, tj.: stosunek ArCNO : dipolarofil = 1 : 4, DMF, 100°C, 96h (tabela 21). Po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu izoksazoliny (**J109**) oraz (**J110**) uzyskano z wydajnością wynoszącą odpowiednio 66% i 70% (tabela 21).

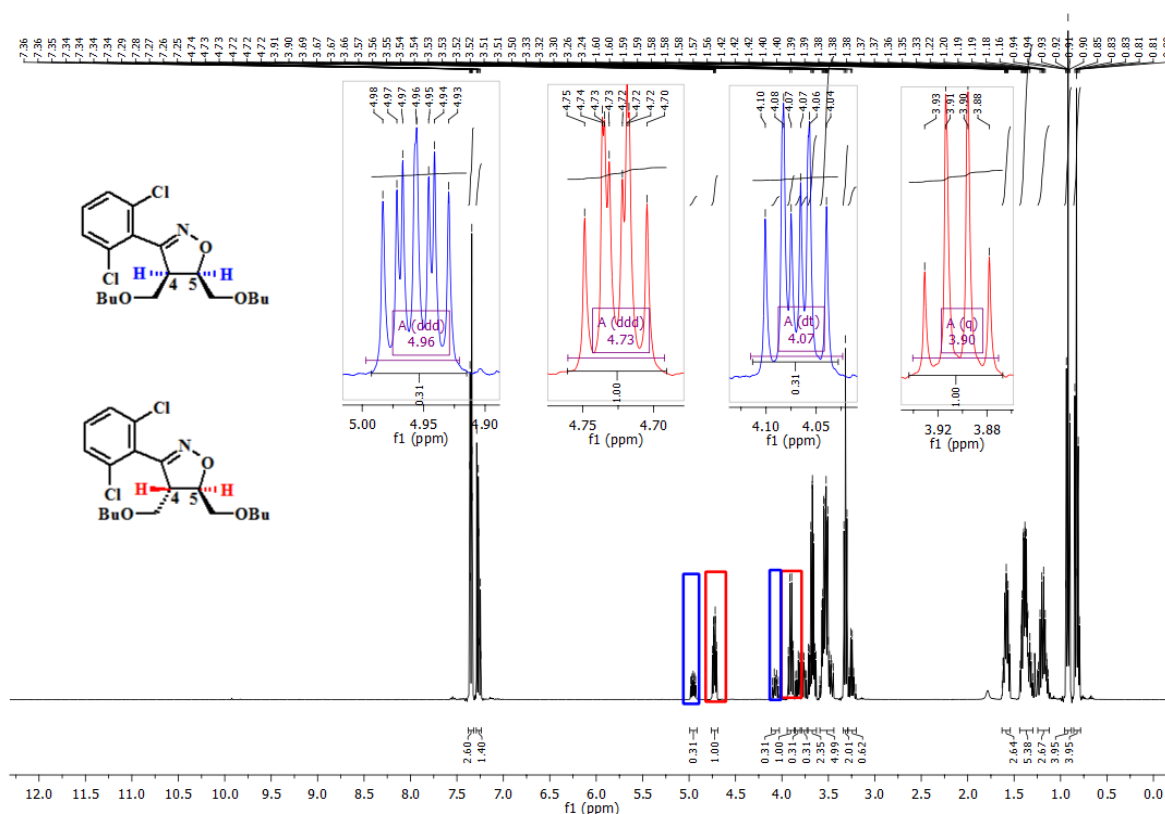
W tym wypadku nie można mówić o regioselektywności reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, ponieważ w przeprowadzonych badaniach stosowano symetryczne dipolarofile o ogólnym wzorze QCH₂CH=CHCH₂Q. Reakcje cykloaddycji trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do dipodstawionych pochodnych but-2-enu, pozwoliły na otrzymanie serii 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J103-J110**), w postaci dwóch izomerów konfiguracyjnych *cis* i *trans* lub wyłącznie izomeru *trans* (tabela 21). Jeżeli rolę dipolarofilii pełniły produkty homometatezy – QCH₂CH=CHCH₂Q, gdzie Q = PhN(COMe) (**J30**), *n*-BuO, *n*-PrC(O)O i Me₃CS, będące mieszaniną dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, z wyraźną przewagą faworyzowanego w reakcjach metatezy izomeru *E* (ponad 75%), to otrzymywano przeważnie *trans* izoksazoliny, rzadko *trans* i *cis* izoksazoliny (tabela 21). Warto zauważyć, że nie zawsze z powodzeniem z mieszaniny poreakcyjnej wydzielano izomer *cis*, wówczas uzyskiwano wyłącznie *trans* izoksazoliny **J103**, **J103a**, **J103b** i **J106** (tabela 21). Co mogło być wynikiem między innymi niecałkowitej konwersji użytych w reakcji dipolarofilii. Ponadto, stosunek izomerów *E/Z* dipolarofilii (QCH₂CH=CHCH₂Q), gdzie Q = PhN(COMe) (**J30**), *n*-PrC(O)O zastosowanych w przeprowadzonych reakcjach był wysoki i wynosił odpowiednio 12 oraz 7,4, zatem wyraźnie dominował faworyzowany w reakcjach homometatezy izomer *E*. Jak wiadomo izomery o konfiguracji *E* są znacznie bardziej reaktywne w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej i szybciej reagują z obecnym w środowisku reakcji tlenkiem nitrylu niż izomery *Z* [3, 52, 353]. Natomiast, gdy jako dipolarofile wykorzystywano *E*-stereoselektywne produkty homometatezy, typu QCH₂CH=CHCH₂Q, gdzie Q = PhO i *N*-ftalimido, to w wyniku w pełni skoordynowanej reakcji cykloaddycji

otrzymywano wyłącznie *trans* 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny, zatem opisywana reakcja zachodziła w sposób stereoselektywny (tabela 21).

Na podstawie interpretacji widm ^1H i ^{13}C NMR rozrózniono izomery konfiguracyjne *cis* i *trans*, co pozwoliło na określenie stosunku *trans/cis* dla poszczególnych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J103-J110**). Wartość przesunięcia chemicznego (δ_{H} , ppm) na widmie ^1H NMR, pochodząca od protonu zlokalizowanego przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego była wyższa dla izomeru *cis* niż odpowiednio dla izomeru *trans*. Z kolei odwrotną sytuację obserwowano na widmie ^{13}C NMR, gdzie wartość przesunięcia chemicznego (δ_{C} , ppm), pochodząca od węgla C5 pierścienia izoksazolinowego była niższa dla izomeru *cis* niż dla izomeru *trans*. Wartość stałej sprzężenia (J_{H} , Hz) na widmie ^1H NMR, pochodząca od protonu przy węglu C5 (bądź od protonu przy węglu C4) pierścienia izoksazolinowego, dla izomeru *trans* (mieściła się w zakresie od 4.7 Hz do 7.4 Hz) była niższa niż dla izomeru *cis* (mieściła się w zakresie od ~8.5 Hz do 10.4 Hz). Nie zawsze na widmie ^1H NMR obserwowano dobrze wykształcony sygnał pochodzący od protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego, a mianowicie dublet dublet dubletów, w wyniku sprzężenia z protonem przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego oraz nierównocennymi diastereotopowymi protonami grupy $-\text{CH}_2\text{-X}-$ (gdzie X = O, S lub N, zależnie od użytego w reakcji dipolarofila) przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego. Ponieważ, ze względu na małe różnice w wartościach stałych sprzężenia często zmieniał się na dublet trypletów lub tryplet dubletów. Dlatego w celu dokładnego przypisania sygnałów na widmie ^1H NMR dla poszczególnych izomerów, a co za tym idzie na widmie ^{13}C NMR również wykorzystywano sygnał pochodzący od protonu zlokalizowanego przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego.

Na rysunku 34 przedstawiono widmo ^1H NMR dwóch izomerów konfiguracyjnych *cis* i *trans* jednego z uzyskanych podczas realizacji tej pracy związku 3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-di(butoksymetylo)izoksazoliny (**J104**). W przypadku obu izomerów (*trans* i *cis*) sygnały pochodzące od grup butylowych (eteru) $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ pojawiają się przy podobnych wartościach przesunięcia chemicznego, w zakresie od 0.81 ppm do 3.59 ppm (jako: tryplety $-\text{CH}_3$, multiplety $-(\text{CH}_2)_2-$, multiplety lub tryplet $-\text{CH}_2\text{O}-$). Również sygnały pochodzące od diastereotopowych protonów grup $-\text{OCH}_2-$ zlokalizowanych przy węglu C4 oraz węglu C5 pierścienia izoksazolinowego pojawiają się przy podobnych wartościach przesunięcia chemicznego (w zakresie od 3.47 ppm do 3.83 ppm, głównie jako dublety dubletów). Jak wspomniano wcześniej izomery rozróznia się na podstawie wartości przesunięcia chemicznego i stałych sprzężenia wyznaczonych dla protonu zlokalizowanego przy węglu C4 oraz węglu C5 pierścienia izoksazolinowego. Na rysunku 34, kolorem czerwonym

zaznaczono sygnały pochodzące od protonu przy węglu C4 ($\delta_H = 3.90$ ppm, kwartet) oraz przy węglu C5 ($\delta_H = 4.73$ ppm, dublet dublet dubletów) pierścienia izoksazolinowego dla izomeru *trans*, które pojawiają się przy niższych wartościach przesunięcia chemicznego niż oznaczone kolorem niebieskim, sygnały pochodzące od protonu przy węglu C4 ($\delta_H = 4.07$ ppm, dublet trypletów) oraz przy węglu C5 ($\delta_H = 4.96$ ppm, dublet dublet dubletów) pierścienia izoksazolinowego, ale dla izomeru *cis*. Proton przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego obu izomerów znajdują się w bliskim sąsiedztwie atomu tlenu z pierścienia izoksazolinowego, co powoduje dodatkowy efekt odsłaniający, czyli sygnał pojawia się przy wyższych wartościach przesunięcia chemicznego o $+0.83$ dla izomeru *trans* oraz $+0.89$ dla izomeru *cis*, w porównaniu do sygnału pochodzącego od protonu przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego tych izomerów. Natomiast, wartość stałej sprzężenia pomiędzy protonem przy węglu C4 i protonem przy węglu C5, które znajdowały się po przeciwnych stronach względem płaszczyzny pierścienia izoksazolinowego, a mianowicie dla izomeru *trans* wynosiła $J_H = 6.9$ Hz. Z kolei pomiędzy protonem przy węglu C4 i protonem przy węglu C5, znajdującymi się po tej samej stronie względem płaszczyzny pierścienia izoksazolinowego, zatem dla izomeru *cis* stała sprzężenia wynosiła $J_H = 10.4$ Hz. Sygnał, który na widmie ^1H NMR (rysunek 34) widzimy jako dwa multiplety w zakresie przesunięcia chemicznego od 7.24 ppm do 7.36 ppm pochodzi od aromatycznych protonów pierścienia 2,6-dichlorofenylowego.

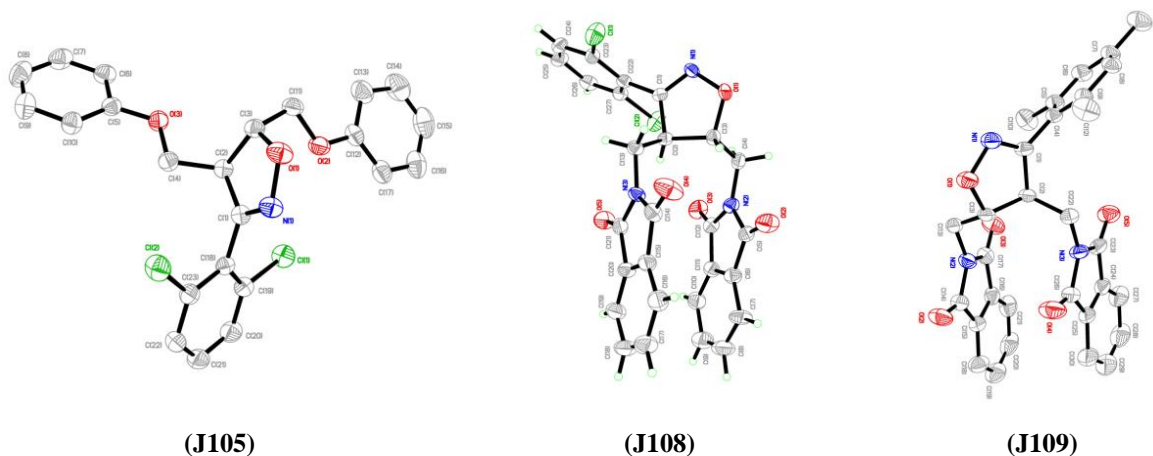


Rysunek 34. Widmo ^1H NMR (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-di(metylobutoksy)izoksazolin (**J104**).

Dla wszystkich uzyskanych cykloadduktów (**J103-J110**) stosunek izomerów *trans/cis* był równy bądź zbliżony do stosunku *E/Z* wyjściowych dipolarofili wykorzystanych w przeprowadzonych badaniach. Co wyznaczono dla surowych izoksazolin (**J103-J110**), przed oczyszczeniem przy użyciu chromatografii kolumnowej. Odnosi się to przede wszystkim do związków – **J103**, **J103a**, **J103b** i **J106**, dla których nie udało się wyizolować czystych izomerów *cis* (tabela 21), ale stosunek izomerów *trans/cis* określony dla surowej mieszaniny poreakcyjnej był równy stosunkowi *E/Z* dipolarofila. Zatem reakcja cykloaddykcji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$ była w pełni uzgodniona.

Dla trzech z ośmiu otrzymanych w wyniku realizacji niniejszego wątku izoksazolin udało się wyhodować monokryształy (z zatężonego roztworu chlorku metylenu, pozostawionego do powolnego odparowania) odpowiednie dla rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 35), co jednoznacznie potwierdziło struktury: *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazolin (**J105**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-

bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**) oraz *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J109**).

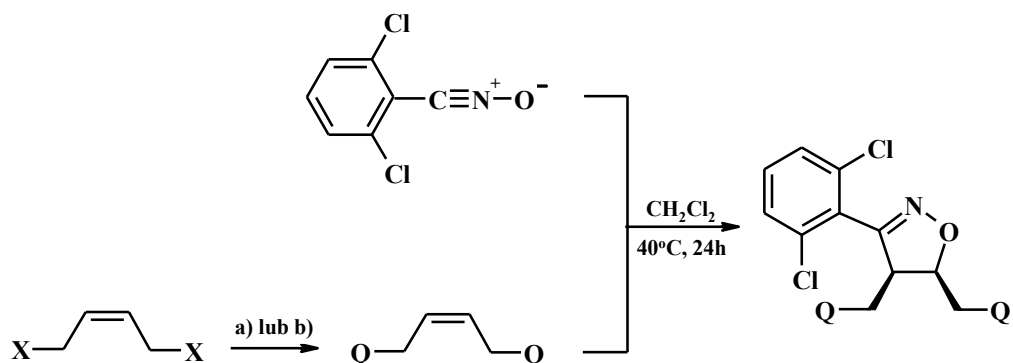


Rysunek 35. ORTEP - struktur krystalograficznych: *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J105**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**) oraz *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J109**).

Należy podkreślić, iż procedura otrzymywania *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**) została szczegółowo opisana w zgłoszeniu patentowym pt.: „Izoksazolina 3,4,5-tripodstawiona oraz sposób jej otrzymywania” o nr 401602, obecnie patent na wynalazek o nr 224382 [380]. Drugim dosyć ciekawym związkiem były (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazoliny (**J107**), których syntezę opisano w zgłoszeniu patentowym pt.: „Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin” o nr 402909, a teraz patent na wynalazek o nr 232036 [381].

Opisana powyżej metoda pozwala na otrzymywanie głównie *trans* (lub mieszaniny *trans* i *cis*) 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w wyniku reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej produktów homometatezy, typu $QCH_2CH=CHCH_2Q$ do trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**).

Co ważne wyłącznie *cis*-3,4,5-tripodstawione izoksazoliny otrzymywano na drodze reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej dipodstawionych pochodnych (Z)-but-2-enu do trwałego tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), prowadzonej w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C, przez 24 godziny - schemat **63** [322].



a) PTC; X = OH, *n*-BuCl lub *n*-C₁₀H₂₁Cl; X = Cl, PhOH; b) acylowanie, X = OH, *n*-PrCOCl lub PhCOCl;

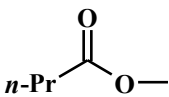
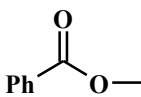
Q = *n*-BuO, *n*-C₁₀H₂₁O, *n*-PrC(O)O, PhC(O)O

Schemat **63**. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów typu (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q.

W opisanej na schemacie **63** reakcji, jako dipolarofile stosowano pochodne (Z)-but-2-enu, o ogólnym wzorze (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q, gdzie Q = *n*-BuO [211], *n*-C₁₀H₂₁O [382], PhO [376], *n*-PrC(O)O [374, 375] czy PhC(O)O [383, 339], które zostały otrzymane przeze mnie oraz przez dr M. Penkale. Jak już sygnalizowano wcześniej ww. pochodne (Z)-but-2-enu są to związki znane z literatury, jednak metodyka ich syntezy nie została w pełni opisana w dostępnych pracach. Etery alkilowe, tj. (Z)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**, podrozdział **3. 1. 8.**) oraz (Z)-1,4-didecyloksybut-2-en uzyskano w reakcji alkilowania (Z)-2-buten-1,4-diolu za pomocą, odpowiednio: chlorku butylu lub chlorku decylu, prowadzonej w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC). Z kolei (Z)-1,4-difenoksybut-2-en został otrzymany w reakcji (Z)-1,4-dichlorobut-2-enu z fenolem, również w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (PTC). Natomiast pochodne estrów, a mianowicie: dibenzoetan (Z)-2-buten-1,4-diylu (**J32**, podrozdział **3. 1. 9.**) oraz dibutenian (Z)-2-buten-1,4-diylu (**J33**, podrozdział **3. 1. 9.**) zsyntezowano na drodze reakcji acylowania (Z)-2-buten-1,4-diolu za pomocą, odpowiednio: chlorku benzoilu oraz chlorku butyrylu, prowadzonej w obecności pirydyny. Rolę 1,3-dipola pełnił jeden z najtrwalszych tlenków, tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) otrzymany z wykorzystaniem metody dwuetapowej, którą

opisano w podrozdziale 3. 1. 2. Oczekiwane cykloaddukty (**J111-J115**) po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu w typowy sposób, z wykorzystaniem techniki chromatografii kolumnowej, otrzymywano z wydajnością wynoszącą odpowiednio od 57% do 76% (tabela 22).

Tabela 22. Synteza *cis*-3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* cykloaddycja 1,3-dipolarna 2,6-Cl₂C₆H₃CNO do 1,4-dipodstawionych pochodnych (Z)-but-2-enu, typu (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q. Warunki reakcji: stosunek 2,6-Cl₂C₆H₃CNO : (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q = 1 : 1, CH₂Cl₂, 40°C, 24 h.

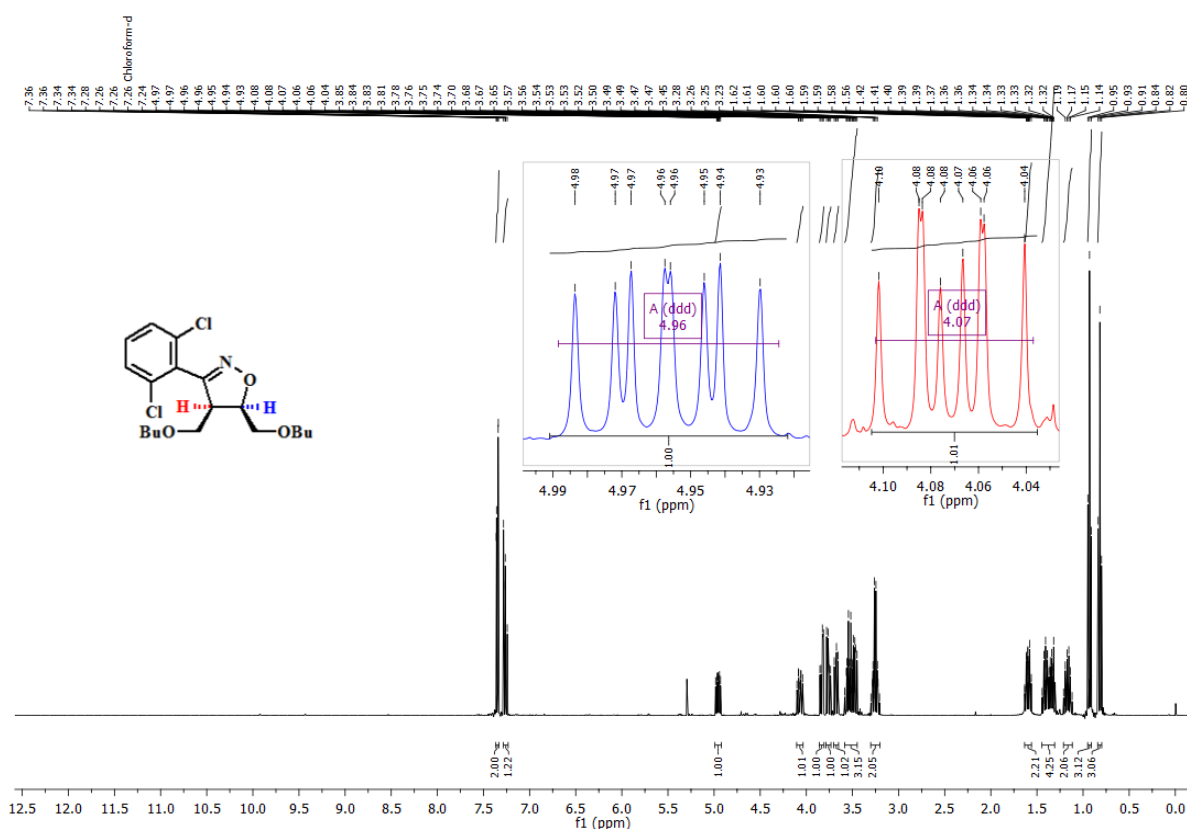
Nr	Q	Wydajność [%] ^{a)}
J111	<i>n</i> -BuO-	64
J112	PhO-	71
J113	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	61
J114		57
J115		76

^{a)} wydajność wydzielonego produktu

W reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów o ogólnym wzorze (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q (gdzie Q = *n*-BuO (**J31**), PhO, *n*-C₁₀H₂₁O, *n*-PrC(O)O (**J33**) oraz PhC(O)O (**J32**)) uzyskiwano regioselektywnie, wyłącznie *cis*-3,4,5-tripodstawione izoksazoliny (**J111-J115**) (tabela 22). Na widmach ¹H NMR nie obserwowano tworzenia się *trans*-3,4,5-tripodstawionych izoksazolin. Zatem konfiguracja otrzymanych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (*cis*) była zgodna z konfiguracją wykorzystanych do ich otrzymania dipolarofilii (Z). Co pozwala stwierdzić, że reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej zachodziła w sposób uzgodniony.

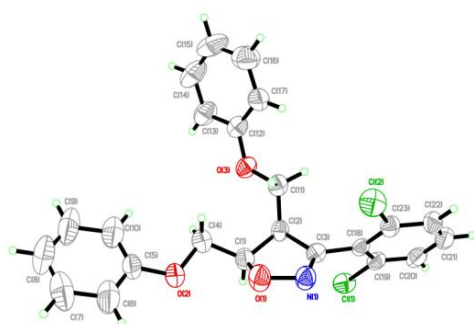
Poniżej na rysunku 36 przedstawiono widmo ¹H NMR *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-di(butoksymetylo)izoksazoliny (**J111**). Na widmie zaznaczono charakterystyczne sygnały pozwalające na rozróżnienie izomerów, pochodzące od protonu przy węglu C4 (kolorem

czerwonym, $\delta_H = 4.07$ ppm, dublet dublet dubletów) oraz od protony przy węglu C5 (kolorem niebieskim, $\delta_H = 4.96$ ppm, dublet dublet dubletów) pierścienia izoksazolinowego. Wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) wyznaczonej pomiędzy protonem pochodzącym od węgla C4 i protonem od węgla C5 położonym po przeciwnej płaszczyźnie pierścienia izoksazolinowego, wynosiła odpowiednio $J_H = 10.4$ Hz. Co w pełni potwierdza, iż we wcześniej wykonanych badaniach zostały prawidłowo rozróżnione poszczególne izomery na widmach 1H NMR, a następnie na widmach ^{13}C NMR.

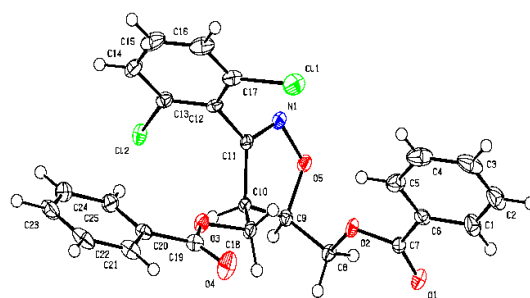


Rysunek 36. Widmo 1H NMR *cis*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-di(butoksymetylo)izoksazoliny (**J111**).

Podczas przeprowadzonych badań udało się otrzymać monokryształy dwóch związków: *cis*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-di(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J112**) i *cis*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazoliny (**J115**), które okazały się być odpowiednie do rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 37). Monokryształy te zostały wyhodowane z zatężonych frakcji zawierających oczyszczone związki w roztworze chlorku metylenu.



(J112)

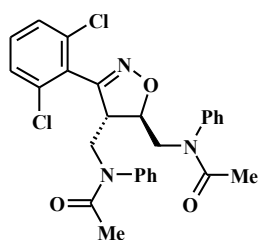


(J115)

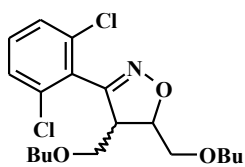
Rysunek 37. ORTEP - struktury krystalograficznej *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J112**) i *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazoliny (**J115**).

Przedstawiona metodyka, daje szerokie możliwości selektywnej syntezy w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej *cis*-3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z wykorzystaniem (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q (uzyskane z tanich i łatwo dostępnych prekursorów) lub wyłącznie *trans*-3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z wykorzystaniem produktów homometatezy (*E* + *Z*)-QCH₂CH=CHCH₂Q.

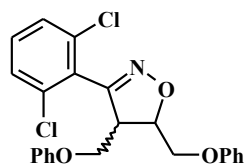
W niniejszej pracy otrzymano dziesięć nieznanych jak dotąd w literaturze 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J103-J115**), które scharakteryzowano przy użyciu dostępnych metod spektroskopowych ¹H i ¹³C NMR oraz IR i spektrometrii mas (HRMS), a ich struktury przedstawiono na rysunku 38.



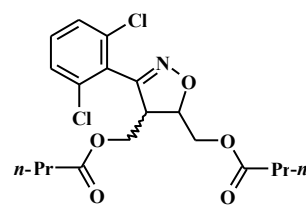
(J103)



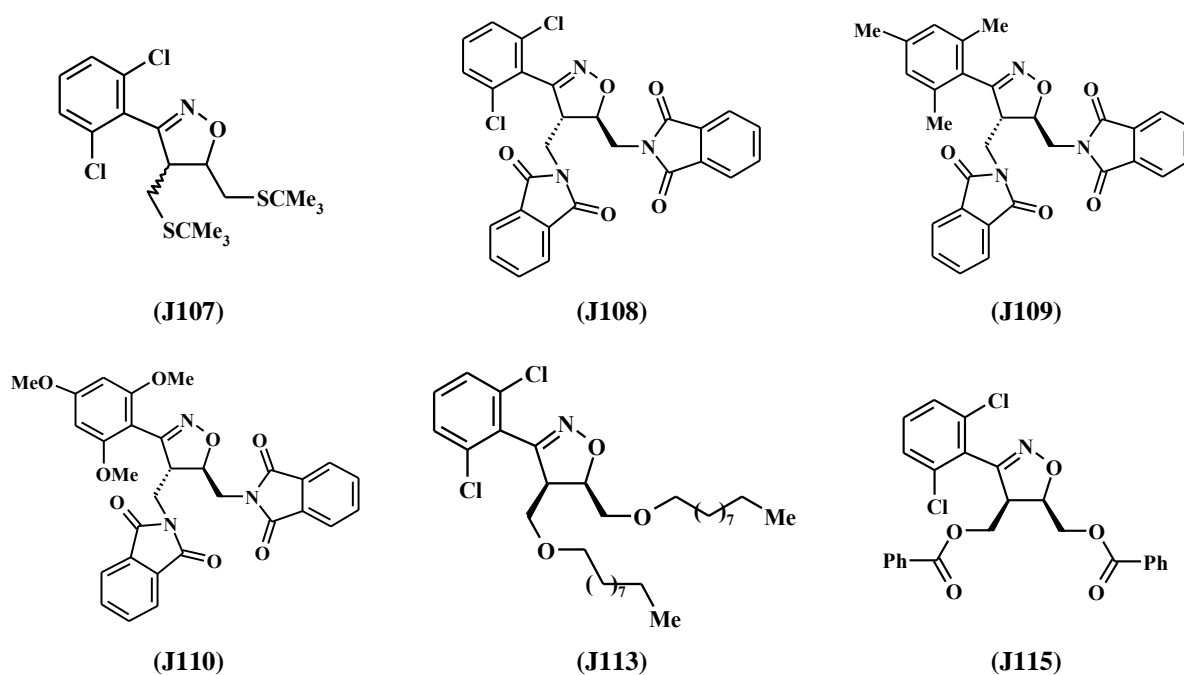
(J104, J111)



(J105, J112)



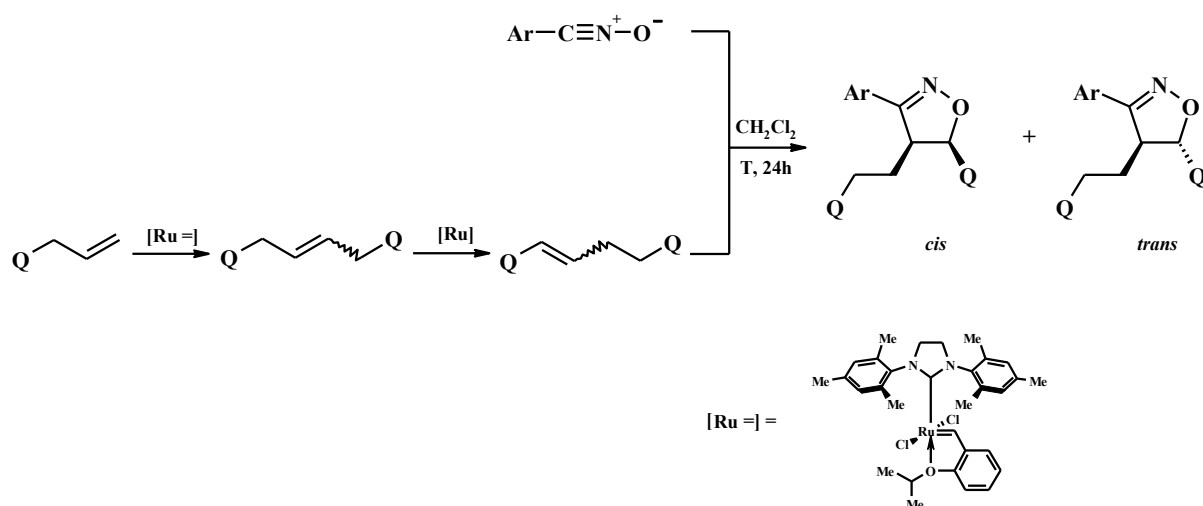
(J106, J114)



Rysunek 38. Struktury otrzymanych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna.

3. 4. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji $\text{QCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ z ArCNO

W niniejszym podrozdziale omówiono otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin, w wyniku szeregu następujących po sobie reakcji: homometatezy (związków allilowych typu $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu, układów typu $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$), izomeryzacji (produktów homometatezy do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu, układów typu $\text{QCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), a następnie finalnie cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków benzonitryli (**J19-J21**, tlenku 2,4-dichlorobenzonitrylu) do zizomeryzowanych produktów homometatezy (**J53-J55**), co przedstawiono na poniższym schemacie 64 [322].



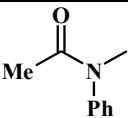
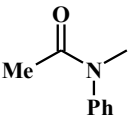
Schemat **64**. Ogólny schemat otrzymywania izoksazolin *via* homometateza ($\text{QCH}_2\text{CH=CH}_2$ do $\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$) - izomeryzacja ($\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$ do $\text{QCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do zizomeryzowanych produktów homometatezy).

Reakcję cykloaddycji prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 40°C lub 100°C , przez 24 godziny (schemat **64**). Rolę dipolarofilii pełniły układy typu $\text{QCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ (gdzie $\text{Q} = \text{PhN(COMe)}$ (**J53**), $n\text{-BuO}$ (**J54**), PhO (**J55**), $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}$ (**J56**)) otrzymane na drodze reakcji izomeryzacji prekursorów allilowych – $\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$, prowadzonej w obecności kompleksu rutenu(II) ($[\text{RuClH(CO)(PPh}_3\text{)}_3]$). Te ostatnie uzyskano ze związków allilowych typu $\text{QCH}_2\text{CH=CH}_2$ w reakcji homometatezy wobec katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji, realizowanej we współpracy z UAM. Jednak nie ze wszystkich odpowiednich prekursorów allilowych ($\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$, podrozdział **3. 1. 12.**) selektywnie otrzymano dipolarofile typu $\text{QCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ w wyniku izomeryzacji katalizowanej przez kompleks rutenu(II). Jako 1,3-dipole stosowano tlenki: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), 2,4-dichlorobenzonitrylu, 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**). Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) zsyntezowano z chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**) (uzyskanego z 2,6-dichlorobenzaldoksymu (**J13**)) - metodą dwuetapową. W podobny sposób otrzymano tlenek 2,4-dichlorobenzonitrylu, który generowano *in situ* z chlorku 2,4-dichlorobenzoilowego przy pomocy trietyloaminy, ale po uprzednim wprowadzeniu dipolarofila **J54** (metoda opisana w podrozdziale **3. 1. 2.**). Z kolei dwa kolejne tlenki (2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) i 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)),

uzyskano z odpowiednich benzaldoksymów w reakcji utleniania przy pomocy bromianu(I) sodu - metodą jednoetapową opisaną w podrozdziale 3.1.2.

W wyniku przeprowadzonych reakcji cykloaddycji (zgodnie ze schematem 64), otrzymano 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny (**J116-J122**), które po wydzieleniu i oczyszczeniu z mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy chromatografii kolumnowej uzyskiwano z wydajnościami wynoszącymi od 22% do 83% (tabela 23). Konwersja dipolarofilii ($QCH=CHCH_2CH_2Q$) była przeważnie wyższa niż 47%, ale nie ilościowa. Jedynie w przypadku *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-[2-(*N*-fenylo-*N*-acetamido)etylo]-5-(*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J116**) obserwowano wyraźnie niższą wydajność, ponieważ dipolarofil – $PhN(COMe)CH=CHCH_2CH_2(COMe)NPh$ (**J53**) posiadał grupy funkcyjne ($Q = PhN(COMe)$) o dużej zawadzie sterycznej. W reakcji cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do dipolarofila **J53**, przy zachowaniu równomolowego stosunku obu reagentów ($2,6-Cl_2C_6H_3CNO : PhN(COMe)CH=CHCH_2CH_2(COMe)NPh = 1 : 1$), w zastosowanych warunkach (chlorek metylenu, 40°C, 24 h) otrzymano izoksazolinę (**J116**) z wydajnością wynoszącą 22%, co było spowodowane niecałkowitą konwersją dipolarofila, która nie przekraczała 27%. Mając na uwadze pozytywny wpływ wysokiego ciśnienia na przebieg reakcji cykloaddycji (które charakteryzują się silnie ujemną objętością aktywacji) podjęto próbę syntezy ww. izoksazoliny w warunkach wysokiego ciśnienia - rzędu 1,2 ($\pm 0,2$) GPa. Reakcję cykloaddycji prowadzono w chlorku metylenu, w temperaturze 100°C przez 24 godziny, w teflonowej kapsule umieszczonej w aparaturze do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych, w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Śląskiego (tabela 23). Próba zakończyła się sukcesem, otrzymano oczekiwany cykloaddukt (**J116a**), po wydzieleniu i oczyszczeniu z mieszaniny poreakcyjnej przy użyciu techniki chromatograficznej (na silikażelu, jako eluent stosowano mieszaninę dwóch rozpuszczalników octan etylu i heksan w stosunku objętościowym 1 : 1) z wyższą wydajnością wynoszącą odpowiednio 72%, niż w reakcji wykonanej w warunkach ciśnienia normalnego - 22% (związek **J116**, tabela 23).

Tabela 23. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* homometateza - izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna. Warunki reakcji: stosunek ArCNO : (*E* + *Z*)-QCH=CHCH₂CH₂Q = 1 : 1, CH₂Cl₂, 24h.

Nr	Q	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	T [°C]	<i>Trans/cis</i> ^{b)}	W [%] ^{c)}
J116		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	40	<i>trans</i>	22
J116a		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	100 ^{hp}	<i>trans</i>	72
J117	<i>n</i> -BuO-	0,9	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	40	1,4	83
J118	<i>n</i> -BuO-	0,9	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	40	1,1	43
J119	<i>n</i> -BuO-	0,9	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	40	1,0	38
J120	PhO-	0,7	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	40	0,8	46
J121	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	0,9	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	40	1,0	77
J122	<i>n</i> -BuO-	0,9	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ ^{d)}	40	1,5	41

^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych dla QCH=CHCH₂CH₂Q; ^{b)} izoksazoliny - stosunek izomerów; ^{c)} wydajność wydzielonego produktu; ^{d)} 2,4-Cl₂C₆H₃CNO generowany *in situ* z 2,4-Cl₂C₆H₃CClNOH w temperaturze 40°C, w obecności dipolarofila; ^{hp} wysokie ciśnienie (1,2 (±0,2) GPa)

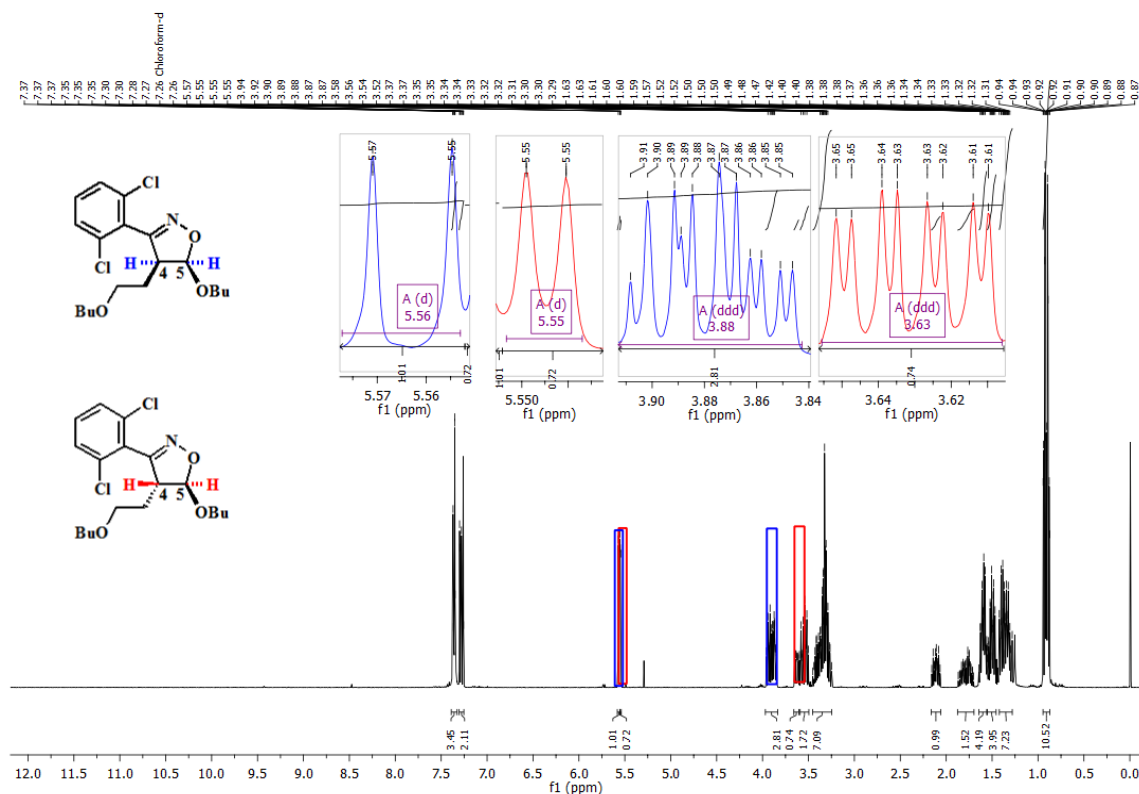
Cykloaddycja podstawionych tlenków beznonitryli do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu (o ogólnym wzorze QCH=CHCH₂CH₂Q) zachodziła w sposób regioselektywny, otrzymywano wyłącznie tripodstawione izoksazoliny, z grupą funkcyjną Q zlokalizowaną w pozycji atomu węgla C5 pierścienia izoksazolinowego. W postaci tylko jednego izomeru konfiguracyjnego *trans* lub mieszaniny obu izomerów konfiguracyjnych *trans* i *cis* (schemat 64, tabela 23). Gdy jako dipolarofil stosowano produkt reakcji migracji wiązania podwójnego o konfiguracji *E*, (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-en (**J53**), to uzyskiwano wyłącznie *trans* izoksazoliny (**J116**, **J116a**, tabela 23). Natomiast, jeżeli rolę dipolarofilii pełniły produkty izomeryzacji typu QCH=CHCH₂CH₂Q, gdzie Q = *n*-BuO (**J54**), PhO (**J55**), *n*-C₁₀H₂₁O (**J56**), które były mieszaniną dwóch izomerów konfiguracyjnych *E* i *Z*, to otrzymywano *trans* i *cis* izoksazoliny (tabela 23). Analiza uzyskanych wyników wykazała, że stosunek izomerów *trans/cis* oczekiwanych cykloadduktów (**J116**, **J118-J121**) jest zbliżony lub zgodny (w granicach błędu ¹H NMR) ze stosunkiem izomerów *E/Z* dipolarofilii

(QCH=CHCH₂CH₂Q, gdzie Q = PhN(COMe) (**J53**), *n*-BuO (**J54**), PhO (**J55**), *n*-C₁₀H₂₁O (**J56**)), co świadczy o uzgodnionym mechanizmie reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej. Stosunek izomerów *trans/cis* 5-butoksy-4-(2-etylobutoksy)-3-(2,6-dichlorofenylo) izoksazoliny (**J117**) nie był identyczny ze stosunkiem izomerów *E/Z* dipolarofila (**J54**), ponieważ został on w dosyć wyraźnym stopniu zaburzony w wyniku przeprowadzonej procedury oczyszczania i wydzielania oczekiwanego cykloadduktu z mieszaniny poreakcyjnej przy użyciu techniki chromatografii kolumnowej. Również w przypadku izoksazoliny - **J122** stosunek izomerów *trans/cis* nie był zgodny ze stosunkiem izomerów konfiguracyjnych *E/Z* 1,4-dibutoksybut-1-enu (**J54**). Jednak także w tym wypadku nie można mówić o nieuzgodnionym (dwuetapowym) mechanizmie reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, ponieważ konwersja dipolarofila (**J54**) nie przekraczała 45%. W mieszaninie poreakcyjnej stosunek izomerów *E/Z* był wyraźnie niższy niż przed reakcją cykloaddycji, zatem izomer konfiguracyjny *E* szybciej reagował z obecnym w układzie reakcyjnym tlenkiem 2,4-dichlorobenzonitrylu. Potwierdzają to dane literaturowe, dipolarofile o konfiguracji *Z* są znacznie mniej reaktywne w reakcjach cykloaddycji 1,3-dipolarnej niż te o konfiguracji *E* [3, 52, 353].

Interpretacja widm ¹H i ¹³C NMR pozwoliła rozróżnić izomery konfiguracyjne *cis* i *trans*, dzięki temu możliwe było określenie stosunku izomerów *trans/cis* dla otrzymanych cykloadduktów (**J116-J122**). Podobnie jak w poprzednio omawianych grupach izoksazolin wartość przesunięcia chemicznego (δ_H , ppm) na widmie ¹H NMR, protonu zlokalizowanego przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego była wyższa dla izomeru *cis* niż dla izomeru *trans*, za wyjątkiem izoksazoliny - **J120**. Natomiast na widmie ¹³C NMR obserwowano odwrotną sytuację gdzie wartość przesunięcia chemicznego (δ_C , ppm) pochodząca od węgla C5 pierścienia izoksazolinowego była niższa dla izomeru *cis* niż odpowiednio dla izomeru *trans*. Wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) na widmie ¹H NMR pochodzącej od protonu położonego przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego była niższa dla izomeru *trans* (mieściła się w zakresie od 1.1 Hz do 5.8 Hz) niż dla izomeru *cis* (mieściła się w zakresie od 6.1 Hz do 6.7 Hz).

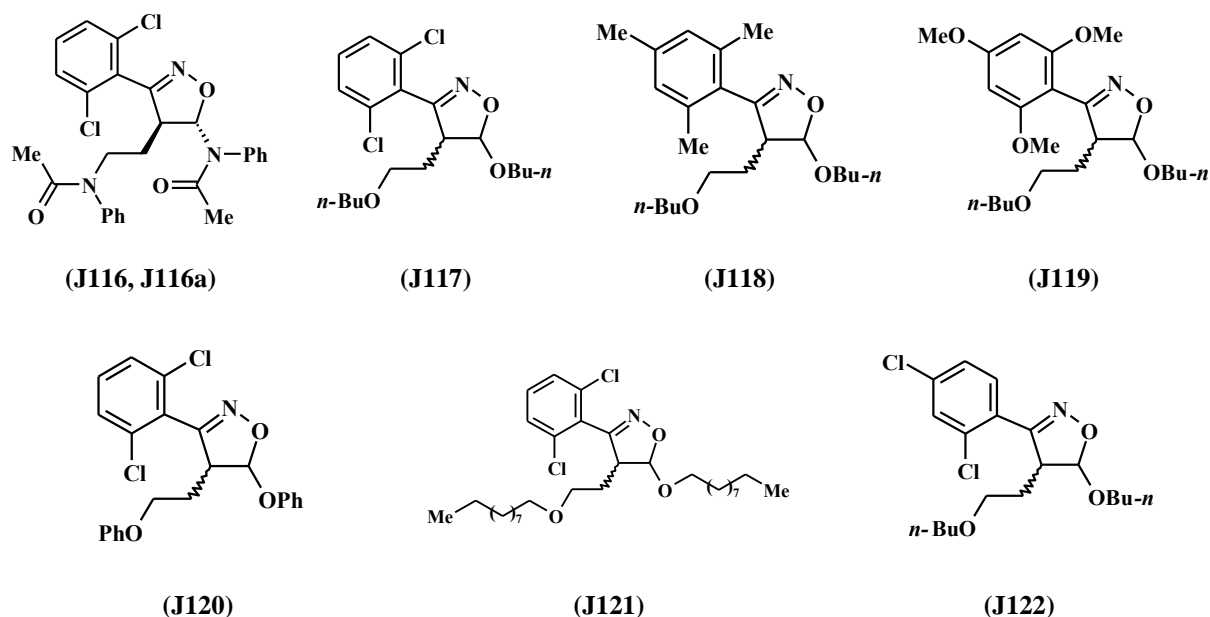
Przykładowe widmo ¹H NMR dwóch izomerów konfiguracyjnych *trans* i *cis* 5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J117**) przedstawiono na rysunku 39. Jak już wcześniej wspomniano (rozdział 3. 3.) sygnały pochodzące od grup butylowych (eteru) -OCH₂(CH₂)₂CH₃ pojawiają się przy wartościach przesunięcia chemicznego w zakresie od 0.87 ppm do 3.96 ppm (jako: tryplety -CH₃, multiplety - (CH₂)₂-, multiplety lub dublet trypletów -CH₂O-). Także w przypadku obu izomerów (*trans* i *cis*)

sygnały pochodzące od grupy $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (zlokalizowanej przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego) pojawiają się przy podobnych wartościach przesunięcia w zakresie od 1.47 ppm do 3.45 ppm (jako: multiplety $-\text{OCH}_2-$, multiplet, dublet/dublet/tryplet czy dublet/dublet/dublet/dublet $-\text{CH}_2-$). Izomery *trans* i *cis* rozróżniano na podstawie wartości przesunięcia chemicznego (δ_{H} , ppm) i stałej sprzężenia (J_{H} , Hz) pochodzącej od protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego. Sygnały pochodzące od diastereotopowych protonów grup $(-\text{OCH}_2-)$ pojawiają się przy podobnych wartościach przesunięcia. Na rysunku 39, zaznaczono charakterystyczne sygnały pochodzące od protonu przy węglu C4 ($\delta_{\text{H}} = 3.65$ ppm, dublet/dublet/dublet) oraz przy węglu C5 ($\delta_{\text{H}} = 5.55$ ppm, dublet, $J_{\text{H}} = 1.8$ Hz) pierścienia izoksazolinowego dla izomeru *trans* (kolorem czerwonym), które pojawiają się przy niższych wartościach przesunięcia niż sygnały pochodzące od protonu przy węglu C4 ($\delta_{\text{H}} = 3.88$ ppm, dublet/dublet/dublet) oraz przy węglu C5 ($\delta_{\text{H}} = 5.57$ ppm, dublet, $J_{\text{H}} = 6.5$ Hz) pierścienia izoksazolinowego dla izomeru *cis* (kolorem niebieskim). Jak już wcześniej sygnalizowano wartość stałej sprzężenia protonu przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego jest większa dla izomeru konfiguracyjnego *cis*. Na widmie ^1H NMR również widzimy przy wartości przesunięcia od 7.26 ppm do 7.36 ppm sygnały (multiplety) od aromatycznych protonów pierścienia 2,6-dichlorofenyloвого (rysunek 39).



Rysunek 39. Widmo ^1H NMR (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J117**).

W pracy omówiono otrzymywanie nieopisanych jak dotąd 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J116-J122**), których struktury przedstawiono na rysunku **40**. Związki te zawierają podstawiony pierścień fenyłowy przy węglu C3, motyw QCH₂CH₂- (gdzie Q = PhN(COMe), *n*-BuO, PhO, *n*-C₁₀H₂₁O) przy węglu C4 oraz grupę funkcyjną Q (gdzie Q = PhN(COMe), *n*-BuO, PhO, *n*-C₁₀H₂₁O) przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego.



Rysunek **40**. Struktury otrzymanych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* homometateza - izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna.

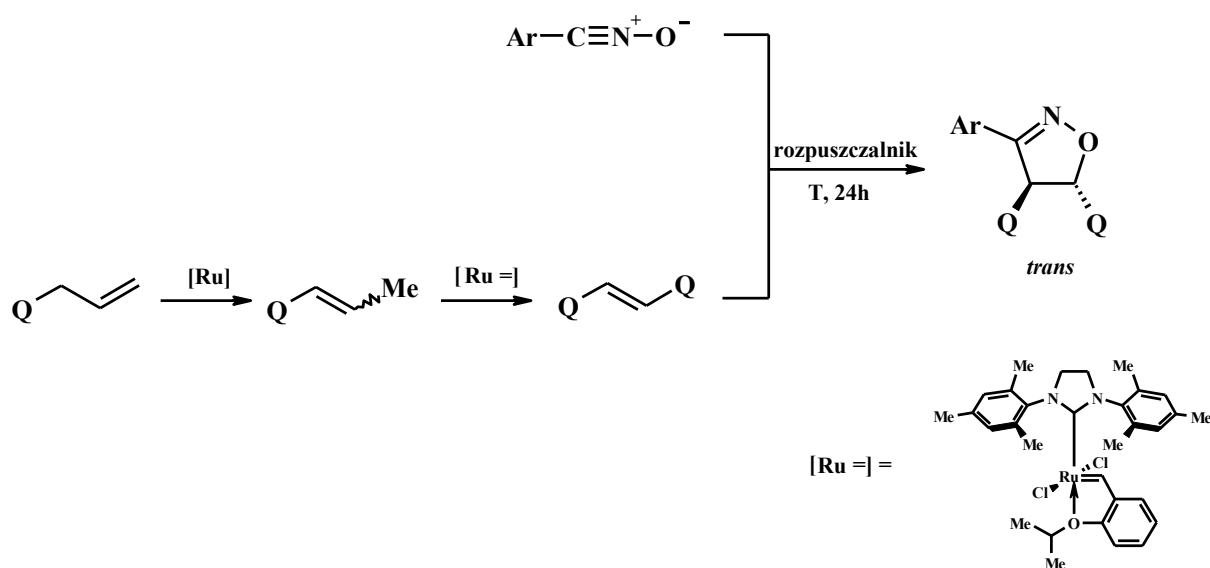
Warto dodać, w pracy opublikowanej w *Medicinal Chemistry Research*, omówiono syntezę izoksazolin podobnych strukturalnie do tych uzyskanych w niniejszej dysertacji, ale w wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, a następnie reakcji Mannicha prowadzonej w obecności formaldehydu [384]. Różniły się one jedynie grupami funkcyjnymi zlokalizowanymi przy węglu C4 i przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego.

Opisany powyżej sposób otrzymywania izoksazolin w kaskadzie reakcji: homometateza - izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna stał się przedmiotem patentu na wynalazek, pt. „Izoksazoliny tripodstawione w pozycjach 3, 4 i 5 oraz sposób ich otrzymywania” o numerze 224381 [385].

3. 5. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji QCH=CHQ z ArCNO

W literaturze omówiono metodykę otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków beznonitryli do 1,2-dipodstawionych pochodnych etylenu, np.: *Z*-stilbenu, *E*-stilbenu, fumaranu dimetylu oraz fumaranu dietylu [61, 386]. Co ważne stosowane pochodne etylenu to proste związki handlowo dostępne.

W niniejszej dysertacji opisano natomiast syntezę 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w wyniku sekwencji następujących po sobie reakcji, a mianowicie: izomeryzacji (związków allilowych do układów 1-propenylowych) - homometatezy (produktów izomeryzacji do 1,2-dipodstawionych pochodnych etylenu) - cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nityli (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenku antracen-9-ylokarbonitrylu, tlenku 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**), tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)) do produktów homometatezy ($\text{QCH}=\text{CHQ}$) [322]. Reakcję prowadzono w odpowiednio dobranych warunkach - zależnie od stosowanego dipolarofila: rozpuszczalnik (chlorek metylenu lub DMF), temperatura (40°C lub 100°C) przez 24 godziny, co przedstawiono schemacie **65**.






[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃], rozpuszczalnik = CH₂Cl₂ lub DMF, T = 40°C lub 100°C

Schemat 65. Ogólny schemat syntezy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* izomeryzacja (związków allilowych do układów 1-propenyowych) - homometateza (produktów izomeryzacji do 1,2-dipodstawionych pochodnych etylenu) - cykloaddycja 1,3-dipolarna (tlenków nitryli do produktów homometatezy).

W reakcji przedstawionej na schemacie **65** jako dipolarofile wykorzystano układy typu QCH=CHQ (gdzie Q = 3,4-metylenodioksybenzen, Ph), które uzyskane zostały w reakcji homometatezy układów 1-propenyłowych. Te ostatnie zsyntezowano w reakcjach migracji wiązania podwójnego prowadzonej wobec kompleksu rutenu(II) ([RuClH(CO)(PPh₃)₃]) (podrozdział **3. 1. 11.**). Z kolei homometatezę prowadzono w obecności katalizatora Hoveydy-Grubbsa II generacji, wątek ten realizowany był przez zespół Prof. C. Pietraszuka z UAM. Warto również zauważyć, że metateza związków winylowych (QCH=CH₂) jest bardzo dobrze opisana w literaturze w przeciwieństwie do metatezy układów 1-propenyłowych (QCH=CHCH₃). W pracy opublikowanej w czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis* omówiono metatezę allilobenzenu, który najpierw ulegał reakcji migracji wiązania podwójnego do (*E*)-(1-propenylo)benzenu, z którego następnie w procesie homometatezy otrzymano (*E*)-stilben z wydajnością wynoszącą 49% [387]. Jednak reakcja nie zachodziła w sposób selektywny, w mieszaninie poreakcyjnej obecny był zarówno produkt izomeryzacji, jak również produkt metatezy krzyżowej (1,3-difenylopropen) [387]. Wykorzystane w pracy dipolarofile to związki znane z literatury, jednak jak dotąd nie zostały otrzymane w wyniku homometatezy układów 1-propenyłowych. (*E*)-1,2-Bis(1,3-benzodioksol-5-yl)etenu syntezowano z odpowiedniego aldehydu w reakcji sprzęgania McMurrego [388, 389], z kolei (*E*)-stilben uzyskiwano w reakcji homometatezy styrenu [390, 391]. Rolę 1,3-dipoli pełniły następujące tlenki: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), antracen-9-ylokarbonitrylu, 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**), 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**). Tlenki: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) i antracen-9-ylokarbonitrylu (generowany *in situ* z chlorku antracen-9-ylokarboksylimidoilowego za pomocą trietyloaminy, w obecności dipolarofila) otrzymano metodą dwuetapową, natomiast pozostałe ww. trwałe tlenki benzonitryli (**J20**, **J21**) zsyntezowano korzystając z metody jednoetapowej, oba sposoby syntezy opisano w podrozdziale **3. 1. 2**. Warunki i wyniki reakcji przeprowadzonej zgodnie ze schematem **65** przedstawiono w tabeli **24**. W reakcji cykloaddycji podstawionych tlenków benzonitryli do 1,2-dipodstawionych pochodnych etylenu otrzymywano wyłącznie *trans*-3,4,5-tripodstawione izoksazoliny, które po wydzieleniu i oczyszczeniu z mieszaniny poreakcyjnej przy pomocy chromatografii kolumnowej uzyskiwano z wydajnościami wynoszącymi od 26% do 68% (tabela **24**). Natomiast, konwersja dipolarofilii w wykonanych reakcjach mieściła się w granicach od 35% do 75%. Tylko w przypadku *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**) obserwowano wyraźnie niższą wydajność, co było prawdopodobnie konsekwencją stosowania dipola (tlenku antracen-9-ylokarbonitrylu) z dużą zawadą steryczną w pobliżu wiązania -C≡N-O. W przeprowadzonych badaniach zastosowano

dipolarofile o symetrycznej budowie, pozwoliło to na rozwiązanie kwestii regioselektywności otrzymywanych cykloadduktów (**J123-J127**). Jak pokazują wyniki (tabela **24**), we wszystkich przypadkach wychodząc z dipolarofili o konfiguracji *E* stereoselektywnie uzyskiwano *trans*-izoksazoliny (**J123-J127**). Zatem cykloaddycja aromatycznych tlenków nitryli do układów QCH=CHQ (gdzie Q = 3,4-metylenodioksybenzen, Ph) zachodziła według mechanizmu uzgodnionego, jednoetapowego.

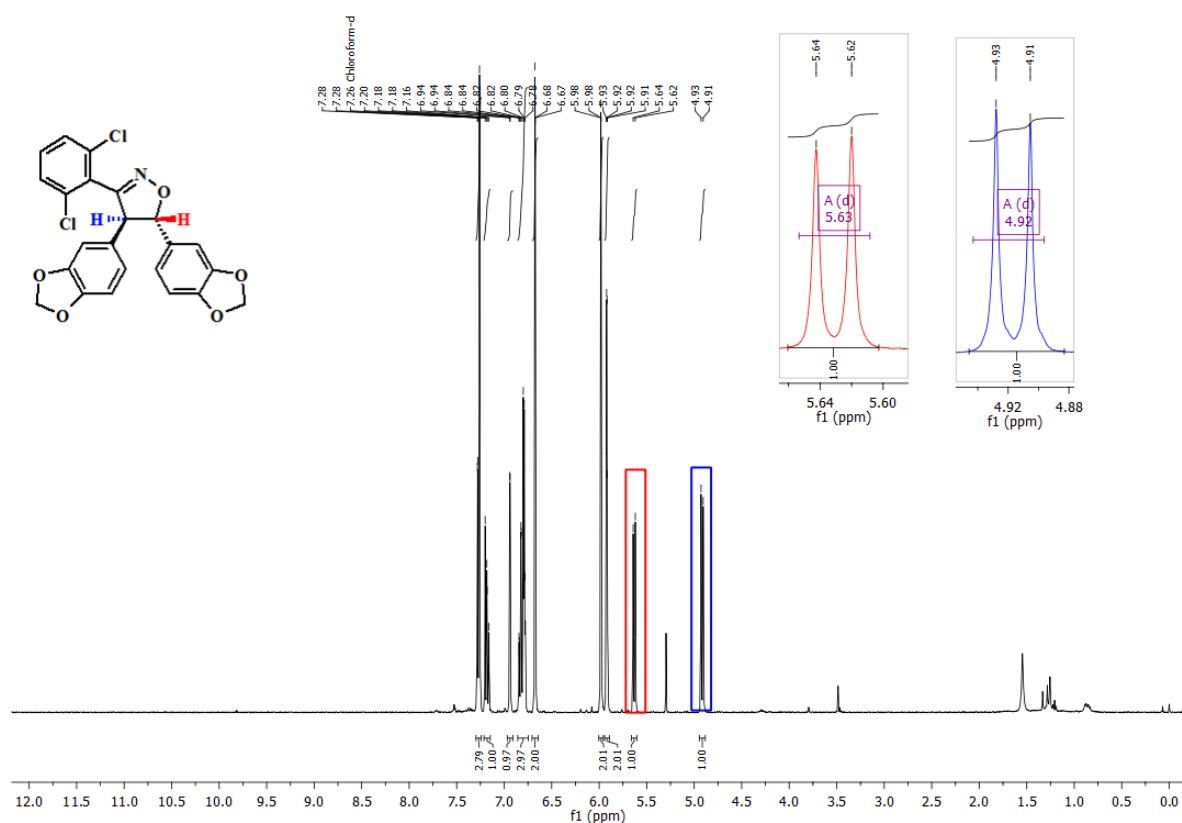
Tabela **24**. Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin *via* izomeryzacja - homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna. Warunki reakcji: stosunek ArCNO : (*E*)-QCH=CHQ = 1 : 1, 24h.

Nr	Q	<i>E/Z</i> ^{a)}	Ar	Rozp.	T [°C]	<i>Trans/cis</i> ^{b)}	W [%] ^{c)}
J123		<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	DMF	100	<i>trans</i>	49
J124		<i>E</i>	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	DMF	100	<i>trans</i>	43
J125		<i>E</i>	2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	DMF	100	<i>trans</i>	63
J126	Ph	<i>E</i>	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ Cl ₂	40	<i>trans</i>	68
J127	Ph	<i>E</i>	9-antracenyl ^{d)}	DMF	40	<i>trans</i>	26

^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych dla QCH=CHQ; ^{b)} stosunek izomerów; ^{c)} wydajność wydzielonego produktu; ^{d)} 9-antracenylCNO generowany *in situ* z 9-antracenylCClNOH w obecności PhCH=CHPh

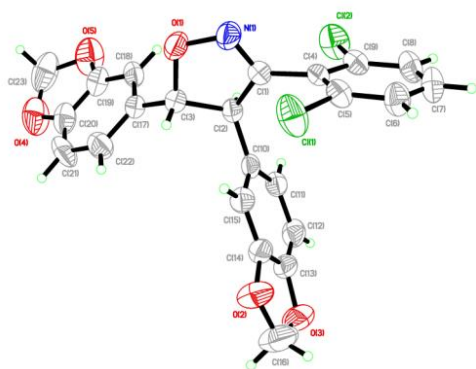
Na rysunku **41** przedstawiono widmo ¹H NMR jednego z otrzymanych w tym wątku związków, tj. *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**). Charakterystyczne sygnały, które pozwalają na rozróżnienie izomerów konfiguracyjnych *trans* i *cis* izoksazolin zostały zaznaczone na zamieszczonym widmie ¹H NMR (rysunek **41**). Są to sygnały pochodzące od protonu przy węglu C4 - kolorem niebieskim (δ_H = 4.92 ppm, dublet) oraz od protonu przy węglu C5 - kolorem czerwonym (δ_H = 5.63 ppm, dublet). Natomiast, wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) pomiędzy protonem

pochodzącym od węgla C4 i protonem od węgla C5 położonym po przeciwnej płaszczyźnie pierścienia izoksazolinowego, wynosiła $J_H = 9.0$ Hz. Z kolei przy zakresie przesunięcia chemicznego od 4.91 ppm do 6.94 ppm zaobserwowano sygnały pochodzące od podstawnika – 3,4-metylenodioksybenzenu zlokalizowanego przy węglu C4 i węglu C5 pierścienia izoksazolinowego. Pozostałe sygnały, które widoczne są przy przesunięciu chemicznym od 7.16 ppm do 7.28 ppm pochodzą od pierścienia 2,6-dichlorofenyłowego zlokalizowanego przy węglu C3 pierścienia izoksazolinowego.

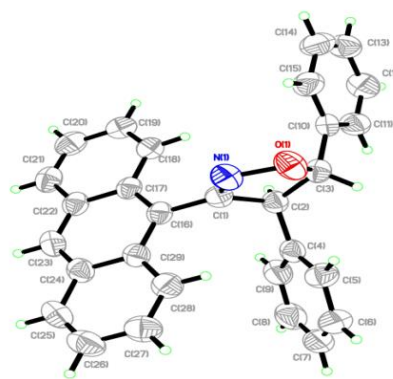


Rysunek 41. Widmo ^1H NMR *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenyl)-izoksazoliny (**J123**).

W tym miejscu godnym podkreślenia jest fakt, że dla dwóch z pięciu 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin udało się otrzymać monokryształy. Co pozwoliło jednoznacznie potwierdzić budowę strukturalną *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenyl)izoksazoliny (**J123**) oraz *trans*-3-(antracen-9-yl)-4,5-di(fenyl)izoksazoliny (**J127**) za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej (rysunek 42).



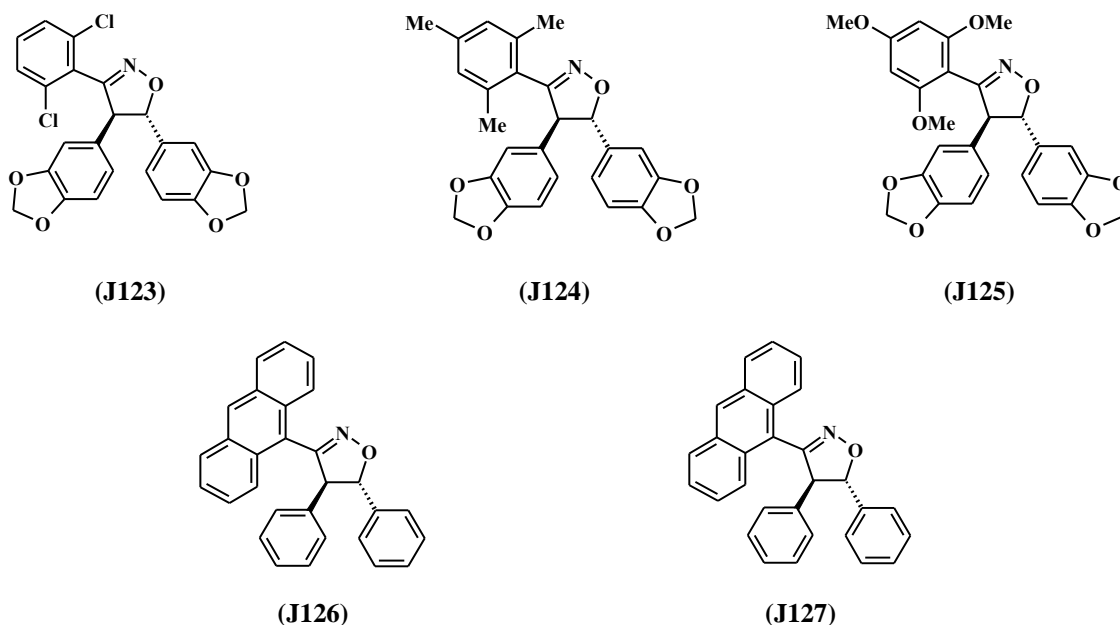
(J123)



(J127)

Rysunek 42. ORTEP - struktur krystalograficznych *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-ylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**) i *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**).

Wartym podkreślenia jest, że w niniejszej pracy otrzymano w wyniku szeregu następujących reakcji: izomeryzacji - homometatezy - cykloaddycji 1,3-dipolarnej pięć nieopisanych jak dotąd 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin: *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**), *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,4,6-trimetylofenylo)izoksazoliny (**J124**), *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)izoksazoliny (**J125**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J126**) oraz *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**) - rysunek 43. Związki te zostały scharakteryzowane przy pomocy spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR oraz IR i spektrometrii mas (HRMS).



Rysunek 43. Struktury otrzymanych 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny *via* izomeryzacja - homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna.

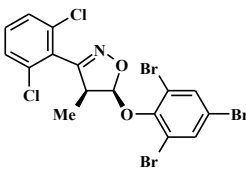
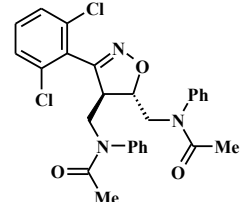
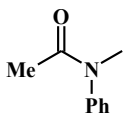
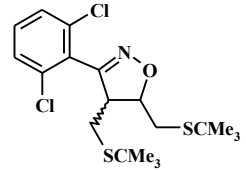
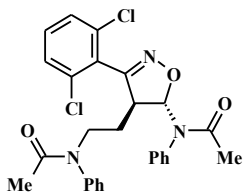
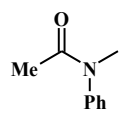
Wartym podkreślenia jest, że omówiony w tym wątku sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin opisany został szczegółowo w patencie pt., „Izoksazoliny trójpodstawione oraz sposób ich otrzymywania” o numerze 224926 [392].

3. 6. Synteza 3,4,5-tripodstawionych w warunkach wysokiego ciśnienia

W literaturze opisano spektakularny wpływ wysokiego ciśnienia (zwykle do 2 GPa) na przebieg reakcji chemicznych, w szczególności na szybkość reakcji i położenie stanu równowagi, a zatem na wydajność produktów [355, 393 - 395]. Dotyczy to reakcji charakteryzujących się silnie ujemną objętością aktywacji, głównie cykloaddycji $[4 + 2]$ (do których należy reakcja Diesla-Aldera) i w mniejszym stopniu cykloaddycji $[3 + 2]$, w tym reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej azydków do alkenów czy alkinów [356, 357]. Opisano także korzystny wpływ ciśnienia na cykloaddycję diazoalkanów do alkenów oraz nitronów do alkenów [354]. W publikacji, której jestem współautorem opisano cykloaddycję ditlenku tereftalokarbonitrylu do 5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu i 5-etyleno-2,2'-bitiofenu [321] w warunkach wysokiego ciśnienia - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa. Także w patencie opracowanym w zespole promotora pracy, Prof. S. Krompca opisano reakcję cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu oraz ditlenku tereftalokarbonitrylu do 5-etynylo-2,2'-bitiofenu i 1,2-bis(2,2'-bitiofen-5-ylo)acetylenu prowadzone w warunkach wysokiego ciśnienia [396].

W reakcjach cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałego tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do dipolarofilii (QCH=CHCH_3 , gdzie $\text{Q} = 2,4,6\text{-Br}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}$ (**J42**); $\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$, gdzie $\text{Q} = \text{PhN(COMe)}$ (**J30**), Me_3CS oraz $\text{QCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$, gdzie $\text{Q} = \text{PhN(COMe)}$ (**J53**)), po wydzieleniu i oczyszczeniu z mieszaniny poreakcyjnej (za pomocą chromatografii kolumnowej) oczekiwane cykloaddukty (**J79**, **J103**, **J107**, **J115**) otrzymywano z wydajnością do 25% (tabela 25). Reakcje te prowadzono w warunkach ciśnienia normalnego, w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Konwersja wykorzystanych w tych syntezach dipolarofilii nie przekraczała 30%. Główną przyczyną niskiej wydajności cykloadduktów była mała reaktywność dipolarofilii, QCH=CHCH_3 (gdzie $\text{Q} = 2,4,6\text{-Br}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}$ (**J42**)), $\text{QCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{Q}$ (gdzie $\text{Q} = \text{PhN(COMe)}$ (**J30**), Me_3CS) oraz $\text{QCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ (gdzie $\text{Q} = \text{PhN(COMe)}$ (**J53**)), spowodowana obecnością w pobliżu wiązania podwójnego węgiel-węgiel grup funkcyjnych Q o dużej zawadzie sterycznej. Warto dodać, iż w tym wypadku zmiana warunków reakcji polegająca na zwiększeniu ilości tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) w stosunku do dipolarofili (3 eq nadmiaru tlenku nitrylu wobec dipolarofila) przy jednoczesnym wydłużeniu czasu syntezy do 72 godzin okazała się nieskuteczna. Przy czym równocześnie ze względu na użycie nadmiaru tlenku nitrylu (**J19**) powstawały produkty uboczne będące wynikiem jego transformacji, które utrudniały w końcowym etapie wydzielenie z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczenie oczekiwanych cykloadduktów. Dlatego cykloaddycję trwałego tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do ww. dipolarofilii przeprowadzono również w warunkach ciśnienia równowagowego (tabela 25). Eksperymenty wykonano w stalowym reaktorze, w identycznym medium reakcyjnym (w chlorku metylenu), w temperaturze 100°C, w czasie 24 godzin. Otrzymane wyniki badań nie były zadowalające, ponieważ oczekiwane produkty po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu uzyskiwano z wydajnością od 27% do 37% (tabela 25). Co w rezultacie stało się impulsem do rozpoczęcia badań nad syntezą 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w warunkach wysokiego ciśnienia. Jak wiadomo wysokie ciśnienie sprzyja w szczególności tym reakcjom cykloaddycji, które zachodzą z wielką trudnością ze względu na zawadę steryczną [355, 393 - 395]. Co ważne przy planowaniu eksperymentów uwzględniono fakt, iż ciśnienie wpływa na właściwości fizyczne substancji.

Tabela 25. Wpływ ciśnienia na reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do wybranych dipolarofilii. Warunki reakcji: 2,6-Cl₂C₆H₃CNO : dipolarofil = 1 : 1, CH₂Cl₂, 24h.

Nr	Dipolarofil Q	E/Z ^{a)}	T [°C]	p	Trans/cis ^{b)}	W [%] ^{d)}	Izoksazoliny
J79	QCH=CHCH₃		40	at	<i>cis</i>	20	
J79a	2,4,6-Br ₃ C ₆ H ₂ O-	0,06	100	rp	<i>cis</i>	27	
J79b	(J41)		rt	hp	<i>cis</i>	67	
J103	QCH₂CH=CHCH₂Q		40	at	<i>trans</i> ^{c)}	21	
J103a		12,0	100	rp	<i>trans</i> ^{c)}	31	
J103b	(J30)		100	hp	<i>trans</i> ^{c)}	83	
J107	QCH₂CH=CHCH₂Q		40	at	7,1	25	
J107a	Me ₃ CS-	3,2	100	rp	7,0	37	
J107b			40	hp	7,1	75	
J116	QCH=CHCH₂CH₂Q		40	at	<i>trans</i>	22	
J116a		<i>E</i>	100	hp	<i>trans</i>	72	

^{a)} stosunek izomerów konfiguracyjnych dla dipolarofila; ^{b)} stosunek izomerów dla izoksazoliny; ^{c)} nie wyizolowano czystego izomeru *cis*; ^{d)} wydajność wydzielonego produktu; at - ciśnienie normalne, atmosferyczne; rp - ciśnienie równowagowe, atmosferyczne (ciśnienie jakie powstało w zamkniętym, stalowym reaktorze w danej temperaturze - nie wyższe niż 5 atm); hp - wysokie ciśnienie 1,2 (±0,2) GPa czyli około 12 000 ± 2 000 atm

Podjęto próby otrzymania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w wyniku cykloaddycji trwałego tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do dipolarofili (odpowiednio: eteru (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylowo)-(1-propenyłowego) (**J42**); (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**); (*E* + *Z*)-1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-enu; (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-enu (**J53**)) w warunkach wysokiego ciśnienia rzędu 1,2 (±0,2) GPa, w chlorku metylenu, w określonej temperaturze (temperatura pokojowa, 40°C

lub 100°C) i w czasie 24 godzin. Temperatura procesu była indywidualnie dobierana dla każdego dipolarofila. Na przykład (*E* + *Z*)-1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-en w temperaturze 100°C w warunkach wysokiego ciśnienia ulegał reakcji rozkładu, w związku z tym reakcję cykloaddycji wykonano w temperaturze obniżonej do 40°C (tabela 25). Próby te prowadzone były w teflonowej kapsule umieszczonej w aparaturze do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych. W efekcie, po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu techniką chromatografii kolumnowej oczekiwane produkty reakcji uzyskiwano z wydajnościami wynoszącymi od 67% do 83%. Konwersja użytych w tych badaniach dipolarofilii wynosiła ponad 75%. W tabeli 25 zostały porównane otrzymane wyniki, reakcji wykonanych w warunkach ciśnienia atmosferycznego (normalnego i równowagowego - nie wyższego niż 5 atmosfer, w temperaturze 40°C lub 100°C) i w warunkach ciśnienia wysokiego rzędu 1,2 ($\pm 0,2$) GPa (w temperaturze pokojowej, 40°C lub 100°C). Analiza uzyskanych wyników wykazała, iż wzrost temperatury w warunkach ciśnienia równowagowego nie ma wpływu na wydajność otrzymywanych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J79a**, **J103a**, **J107a**, tabela 25). Podczas, gdy zmiana ciśnienia z równowagowego na wysokie 1,2 ($\pm 0,2$) GPa, przy zachowaniu tej samej temperatury procesu (bądź przy jej obniżeniu nawet do temperatury pokojowej) spowodowało gwałtowny wzrost wydajności oczekiwanych cykloadduktów (**J79b**, **J103b**, **J107b** i **J116a**, tabela 25). Natomiast wysokie ciśnienie nie miało wpływu na regio- oraz stereoselektywność reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej (tabela 25).

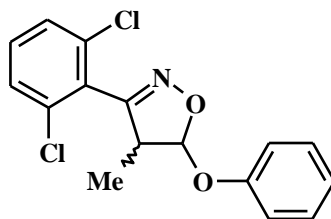
Reasumując zastosowanie wysokiego ciśnienia w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do zatłoczonych sterycznie dipolarofilii, pozwala skrócić czas reakcji oraz zwiększyć wydajność oczekiwanych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin. Wynika to stąd, iż reakcje cykloaddycji [3 + 2] cechują się silnie ujemną objętością aktywacji [356, 357]. Co ważne, uzyskane wyniki są jednym z pierwszych dowodów skuteczności zastosowania wysokiego ciśnienia do syntezy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin z wykorzystaniem zatłoczonych sterycznie dipolarofilii (tabela 25). Wątek dotyczący reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej w warunkach wysokiego ciśnienia zrealizowany został dzięki współpracy z prof. dr hab. S. Pawlusem z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego.

Procedura otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w warunkach wysokiego ciśnienia rzędu - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa została szczegółowo opisana w patencie pt.: „Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin” o nr 232036 [381].

3. 7. Próby aromatyzacji 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin

Podstawione izoksazole cieszą się ogromnym zainteresowaniem ze względu na szerokie spektrum zastosowań [397]. Związki te otrzymywane są głównie w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do podstawionych pochodnych alkinów (reakcje między oraz wewnątrzcząsteczkowe), poprzez modyfikację grup funkcyjnych przyłączonych do pierścienia izoksazolowego, czy w reakcji kondensacji hydroksyloaminy z 1,3-diketonami i ich syntetycznymi odpowiednikami [52, 398, 399].

W niniejszym podrozdziale omówiono próby otrzymywania funkcjonalizowanych izoksazoli w reakcji aromatyzacji odpowiednich pochodnych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin, opisanych w podrozdziale 3. 2. Po przeanalizowaniu literatury dotyczącej reakcji aromatyzacji (odwodornienia) podstawionych izoksazolin oraz związków heterocyklicznych strukturalnie do nich podobnych, jako układ modelowy do badań nad reakcją aromatyzacji wybrano (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (**J76**), której strukturę chemiczną przedstawiono na rysunku 44.



Rysunek 44. Struktura chemiczna układu modelowego do reakcji aromatyzacji - (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**).

Wykonano kilkadziesiąt prób aromatyzacji układu modelowego **J76** z wykorzystaniem znanych z literatury metod (głównie utleniającego odwodornienia), tj.:

- γ -MnO₂/benzen [400, 401],
- NBS/CCl₄ [402],
- Ni₂O₃/ benzen [403],
- 10 wt.% Pd/C w kwasie octowym [404],
- DABCO-Br₂/kwas octowy [405],
- chloranil/ksylen [406 - 409],
- DBH/chlorek metylenu [410],
- DBU oraz BrCl₃C/chlorek metylenu [411],

- chloramina-T/kwas octowy [412],
- DDQ/benzen [413, 414],
- DDQ/toluen [415, 416].

W trakcie prowadzonych badań często modyfikowano określone w przepisach literaturowych warunki reakcji. Modyfikacje przeważnie polegały na: zwiększeniu ilości reagenta aromatyzującego (najczęściej utleniacza) w stosunku do substratu **J76**, dodawaniu reagenta aromatyzującego w kilku porcjach, zmianie rodzaju rozpuszczalnika (zazwyczaj na ten o wyższej temperaturze wrzenia), czy zwiększeniu temperatury oraz wydłużeniu czasu reakcji. W tabeli **26**, zebrano warunki w jakich wykonano te reakcje aromatyzacji oraz uzyskane wyniki.

W większości przypadków okazało się, że przy zastosowaniu warunków reakcji szczegółowo przedstawionych w tabeli **26**, wykorzystując następujące układy odwodorniające: γ -MnO₂/benzen (**J128a**, **J128b** i **J128c**); NBS/tetrachlorometan (**J128d**); Ni₂O₃/benzen (**J128e**); 5 wt.% Pd/C w kwasie octowym lub w ksylenie (**J128f** i **J128g**); DABCO-Br₂/kwas octowy (**J128h**); chloranil/ksylen (**J128i** i **J128j**); DBH/chlorek metylenu (**J128k** i **J128l**); DBU i BrCl₃C/chlorek metylenu (**J128m**); DDQ/benzen (**J128p**) reakcja odwodornienia układu modelowego (**J76**) w ogóle nie zachodziła, bądź konwersja była niewielka, mieściła się w zakresie od 2 do 24% (tabela **26**). W przypadku trzech prób przeprowadzonych wobec: γ -MnO₂ (**J128c**), Ni₂O₃ (**J128e**) oraz chloranilu (**J128i**), konwersja izoksazoliny - **J76** przekroczyła 20% i wynosiła odpowiednio: 21%, 24% oraz 23% (tabela **26**). Po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej na silikażelu, stosując jako eluent chlorek metylenu uzyskano produkt reakcji aromatyzacji z wydajnością wynoszącą odpowiednio, dla próby: **J128c** - 17%, **J128e** - 22% oraz **J128i** - 21% (tabela **26**). Otrzymane powyżej wyniki nie były zadowalające. W związku z tym, poszukiwano metody, która pozwoli na uzyskanie produktu aromatyzacji z dużo wyższą wydajnością. Dalsze modyfikacje przepisu literaturowego [411], polegające na: dwukrotnym zwiększeniu ilości odczynników aromatyzujących (DBU oraz BrCl₃C), podwyższeniu temperatury medium reakcyjnego do 40°C oraz wydłużeniu czasu reakcji do 24 godzin, pozwoliły na uzyskanie produktu reakcji aromatyzacji z wydajnością 47% (po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu) (**J128n**, tabela **26**).

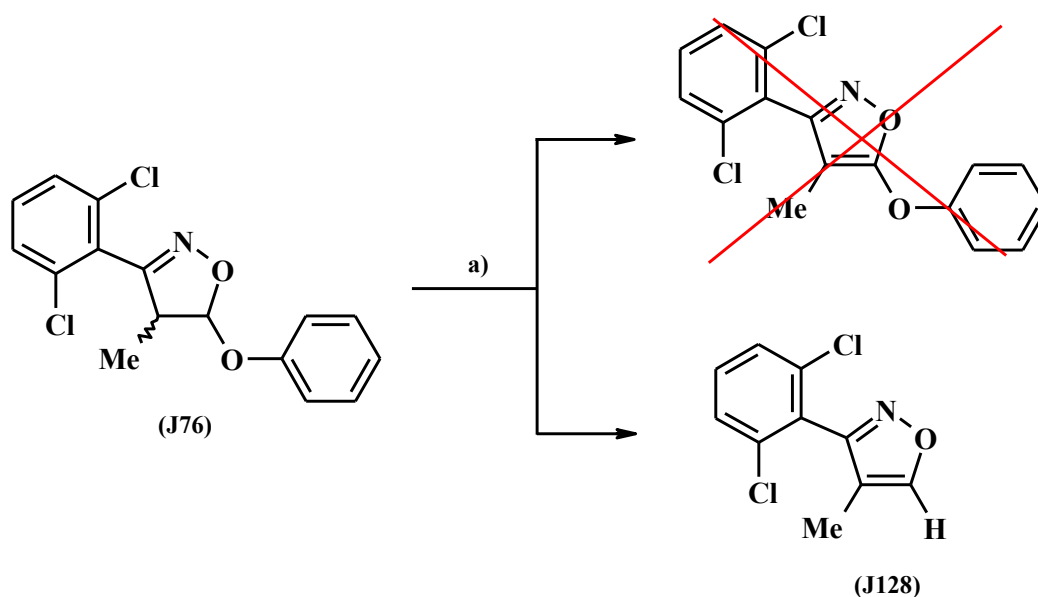
Tabela 26. Próby aromatyzacji (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**). Warunki oraz wyniki przeprowadzonych reakcji odwodornienia (głównie utleniającego).

Nr	Utleniacz	S : U ^{a)}	Rozpuszczalnik [mL]	τ [h]	T [°C]	α [%] ^{b)}	W [%]	Lit.
J128a	γ -MnO ₂ ^{d)}	1,0 : 29,3	benzen [10]	4 ^{f)}	80	0	0	[400] ^{g)} [401] ^{g)}
J128b	γ -MnO ₂ ^{d)}	1,0 : 14,7	benzen [30]	96 ^{f)}	80	0	0	[400] ^{g)} [401] ^{g)}
J128c	γ -MnO ₂	1,0 : 25	benzen [3]	24	80	21	17	[400] ^{g)} [401] ^{g)}
J128d	NBS	1,0 : 1,5	CCl ₄ [10]	3	80	0	0	[402]
J128e	\sim Ni ₂ O ₃	1,0 : 2,7	benzen [2,5]	24	80	24	22	[403]
J128f	5 wt.% Pd/C	1,0 : 0,055 ^{h)}	AcOH [2]	7	80	7	-	[404]
J128g	5 wt.% Pd/C	1,0 : 0,56 ^{h)}	ksylen [1]	96	140	4	-	[404] ^{g)}
J128h	DABCO-Br ₂	1,0 : 2,0	AcOH [9]	24	rt	2	-	[405]
J128i	chloranil	1,0 : 1,31	ksylen [2]	96	140	23	21	[406] ^{g)} [407] ^{g)} [408] ^{g)} [409] ^{g)}
J128j	chloranil	1,0 : 1,1	ksylen [1]	96	140	18	-	[406] ^{g)} [407] ^{g)} [408] ^{g)} [409] ^{g)}
J128k	DBH	1,0 : 3,0	CH ₂ Cl ₂ [5]	4	Rt	0	0	[410]
J128l	DBH	1,0 : 6,0	CH ₂ Cl ₂ [5]	4	40	0	0	[410] ^{g)}
J128m	DBU i BrCl ₃ C	1,0 : 1,1 : 1,1	CH ₂ Cl ₂ [3]	5	0	3	-	[411]
J128n	DBU i BrCl ₃ C	1,0 : 2,2 : 2,2	CH ₂ Cl ₂ [3]	24	40	50	47	[411] ^{g)}
J128o	chloramina-T ^{e)}	1,0 : 3,0	AcOH [10]	72 ^{f)}	120	56	54	[412] ^{g)}
J128p	DDQ	1,0 : 0,78	benzen [2]	48	80	7	-	[413] ^{g)} [414] ^{g)}
J128r	DDQ	1,0 : 0,73	ksylen [2]	96	140	62	57	[413] ^{g)} [414] ^{g)}
J128s	DDQ	1,0 : 1,0	mezytylen [2]	96	165	43	39	[413] ^{g)} [414] ^{g)}
J128t	DDQ	1,0 : 2,0	toluen [2]	24	110	54	51	[415]
J128w	DDQ ^{e)}	1,0 : 5,0	toluen [5]	72 ^{f)}	110	94	86	[416]

^{a)} stosunek molowy (*cis*+*trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolina (**J76**) : utleniacz; ^{b)} określona w wyniku interpretacji widma ¹H NMR; ^{c)} wydajność produktu wydzielonego z mieszaniny poreakcyjnej; ^{d)} dodawany w 4 porcjach, co 24 godziny; ^{e)} dodawany w 3 porcjach, co 24 godziny; ^{f)} sumaryczny czas reakcji odwodornienia; ^{g)} zmodyfikowany przepis literaturowy; ^{h)} w przeliczeniu na pallad

Podjęto także, próbę aromatyzacji (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**), wg procedury opisanej w literaturze [412], czyli wobec nadmiaru chloraminy-T (3 eq), w kwasie octowym, w temperaturze 120°C przez 72 godziny. Produkt reakcji po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu na drodze chromatografii kolumnowej otrzymano z wydajnością 54% (**J128o**, tabela 26). Powtórnie wykonano również testy odwodornienia układu modelowego (**J76**) z zastosowaniem znanego w syntezie organicznej utleniacza – DDQ (**J128r-J128w**, tabela 26). Reakcję prowadzono wobec różnych ilości DDQ (w stosunku do substratu **J76**), w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku (ksylen, mezytylen lub toluen), w temperaturze wrzenia medium reakcyjnego, od 24 do 96 godzin – wg procedur opisanych w literaturze bądź w wyniku ich modyfikacji (**J128r-J128w**, tabela 26) [413 - 416]. Jak widać z danych zawartych w tabeli 26 tylko w jednym przypadku - **J128w** konwersja substratu (**J76**) była bliska ilościowej i wynosiła 94%. Po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu z użyciem chromatografii kolumnowej (na silikażelu, jako eluent zastosowano chlorek metylenu) produkt reakcji aromatyzacji otrzymano z wydajnością wynoszącą 86% (**J128w**, tabela 26). Podsumowując, wykonane powyższe badania pozwoliły na określenie warunków reakcji odwodornienia 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin.

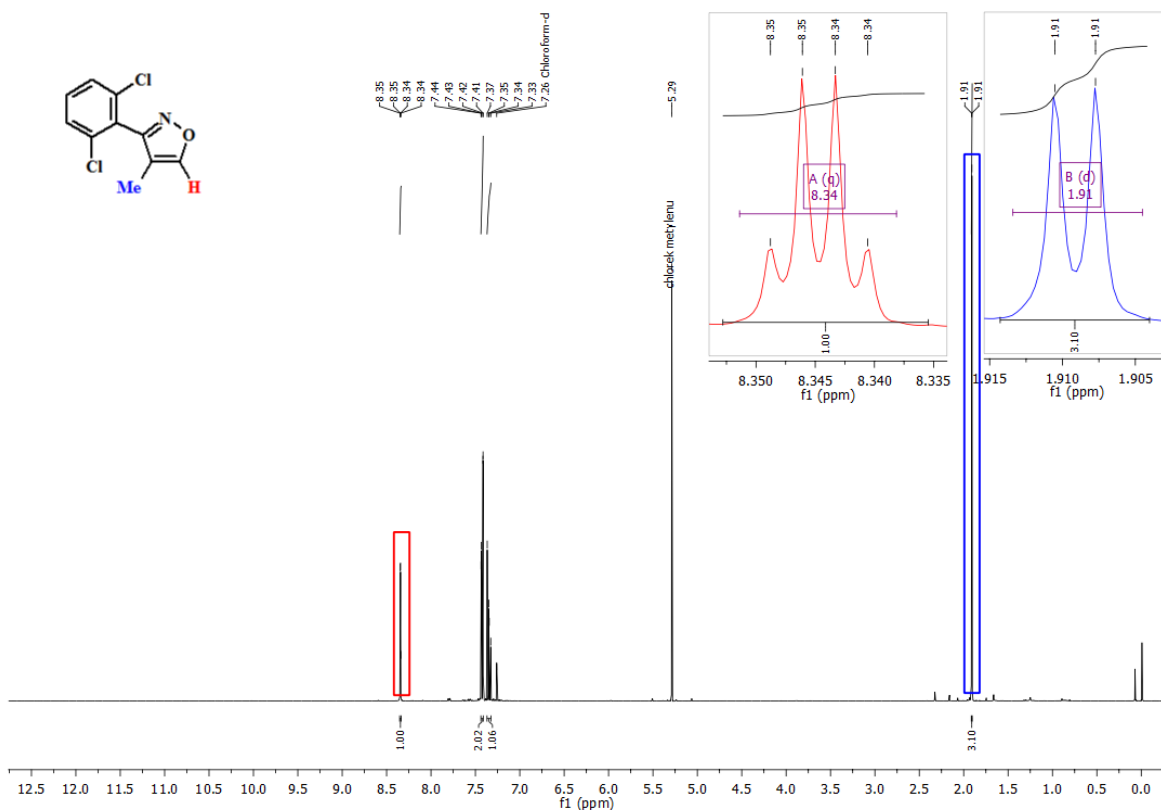
Analiza widm ¹H NMR zarejestrowanych dla otrzymanych mieszanin poreakcyjnych (**J128f-J128h**, **J128j**, **J128m**, **J128p**, tabela 26) oraz wykonana analiza ¹H oraz ¹³C NMR (a także HRMS - związek **J128w**) dla oczyszczonych produktów reakcji aromatyzacji (**J128c**, **J128e**, **J128i**, **J128n**, **J128o**, **J128r-J128w**, tabela 26), potwierdziła następujący fakt. We wszystkich przeprowadzonych próbach odwodornienia (**J128a-J128w**, tabela 26) nie otrzymano oczekiwanego produktu reakcji aromatyzacji, tj. 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolu, tylko 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazol (**J128a-w**, tabela 26), co przedstawiono na schemacie 66. Zaobserwowano, iż w zastosowanych warunkach reakcji aromatyzacji (tabela 26), następuje eliminacja protonu zlokalizowanego przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego oraz utrata grupy fenoksyłowej - PhO zlokalizowanej przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego.



a) układy odwodniające: γ -MnO₂/benzen; NBS/CCl₄; Ni₂O₃/benzen; 5 wt.% Pd/C (AcOH lub ksylen); DABCO-Br₂/AcOH; chloranil/ksylen; DBH/CH₂Cl₂; DBU i BrCl₃C/CH₂Cl₂; DDQ (benzen, mezytylen, ksylen lub toluen)

Schemat 66. Reakcja aromatyzacji układu modelowego – (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (**J76**).

Na rysunku 45 przedstawiono widmo ¹H NMR otrzymanego w reakcji aromatyzacji produktu – 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazolu (**J128**). Charakterystyczne sygnały, pochodzące od podstawników zlokalizowanych przy węglu C4 oraz C5 pierścienia izoksazolowego, które pozwalają na rozróżnienie dwóch związków (przedstawionych powyżej na schemacie 66): 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazolu (**J128**) od 3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolu zaznaczono na zamieszczonym widmie ¹H NMR (rysunek 45). Na rysunku 45, kolorem niebieskim zaznaczono sygnał pochodzący od grupy metylowej - CH₃ przy węglu C4 (δ_H = 1.91 ppm, dublet) pierścienia izoksazolowego, który ze względu na bezpośrednie połączenie z atomem węgla wiązania podwójnego węgiel-węgiel pojawia się przy wyższej wartości przesunięcia chemicznego o około +0.61 ppm oraz +0.64 ppm w porównaniu do odpowiedniego sygnału na widmie ¹H NMR izomerów konfiguracyjnych *cis* oraz *trans* 3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (**J76**).

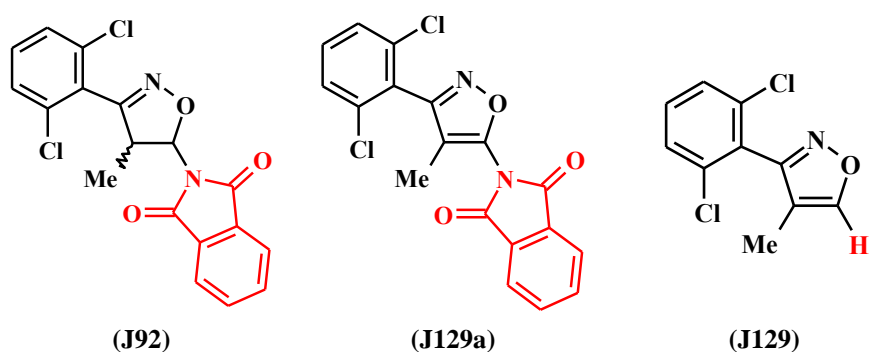


Rysunek 45. Widmo ¹H NMR 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazolu (**J128**).

Podobnie, zaznaczony kolorem czerwonym sygnał pochodzący od protonu przy węglu C5 ($\delta_H = 8.34$ ppm, kwartet) pierścienia izoksazolowego, który pojawia się również przy wyższej wartości przesunięcia chemicznego o około +2.16 ppm oraz +2.38 ppm w porównaniu do odpowiedniego sygnału na widmie ¹H NMR izomerów *cis* oraz *trans* 3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**). Proton ten jest bezpośrednio połączony z atomem węgla wiązania podwójnego węgiel-węgiel oraz znajduje się w bliskim sąsiedztwie z atomem tlenu pierścienia izoksazolowego, co powoduje dodatkowy efekt odsłaniający, zatem sygnał protonu pojawia się przy wysokiej wartości przesunięcia chemicznego wynoszącej $\delta_H = 8.34$ ppm. Z kolei wartość stałej sprzężenia pomiędzy grupą metylową - CH₃ przy węglu C4 oraz protonem przy węglu C5 wynosiła $J_H = 1.1$ Hz. Natomiast sygnały, który obserwujemy na widmie ¹H NMR jako dublet dubletów oraz dwa dublety w zakresie przesunięcia chemicznego od 7.33 ppm do 7.44 pochodzą od aromatycznych protonów pierścienia 2,6-dichlorofenylowego (rysunek 45).

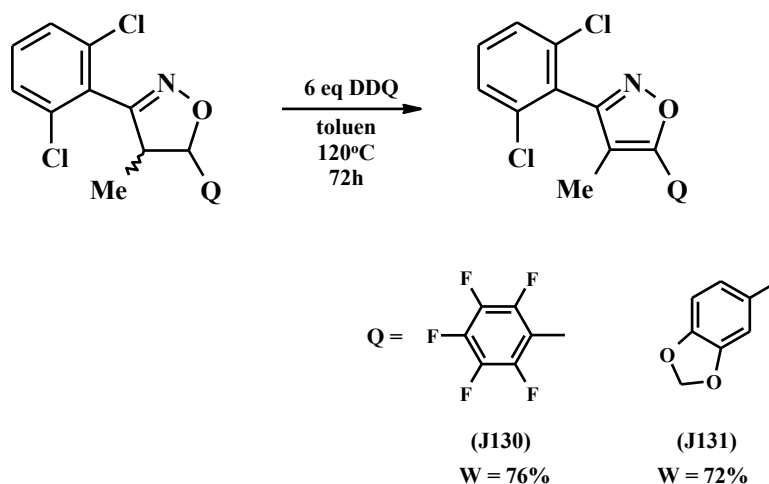
W toku badań, podjęto także, próbę utleniającego odwodornienia 5-*N*-podstawionej izoksazoliny, tj. (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny (**J92**) opisanej w podrozdziale 3. 2. 2. (rysunek 46). Reakcję prowadzono wobec nadmiaru

DDQ (w ilości 4 eq w stosunku do 5-*N*-podstawionej izoksazoliny - **J92**), w toluenie, w temperaturze 120°C, przez 48 godzin. Po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej na silikażelu w chlorku metylenu otrzymano produkt reakcji aromatyzacji z wydajnością 68%. Okazało się, że nie był to także oczekiwany produkt, tj. 3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazol (**J129a**, rysunek 46). Doszło bowiem do eliminacji protonu zlokalizowanego przy węglu C4 pierścienia izoksazolinowego oraz utraty grupy *N*-ftalimidowej zlokalizowanej przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego, co w rezultacie doprowadziło do otrzymania 3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metyloizoksazolu (**J129**, rysunek 46).



Rysunek 46. Struktury chemiczne: (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny (**J92**), 3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolu (**J129a**) i 3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metyloizoksazolu (**J129**).

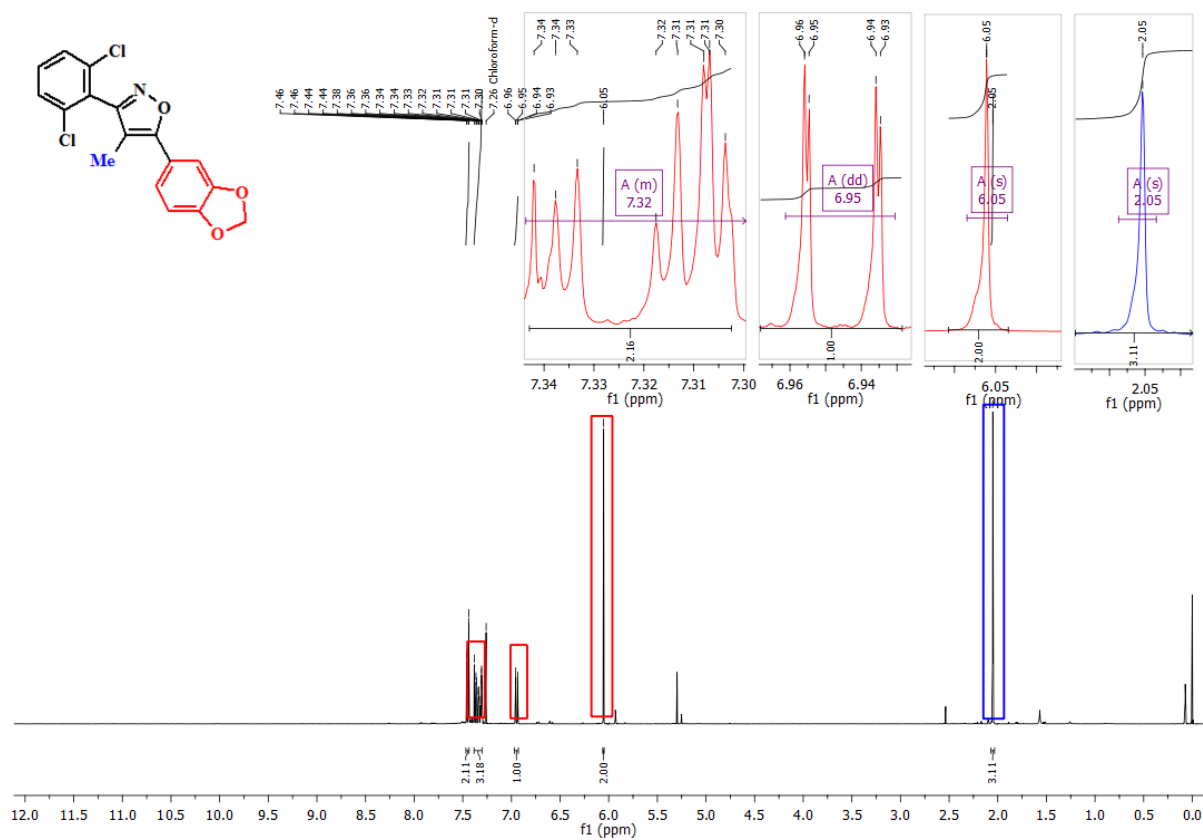
W kolejnym etapie badań reakcji utleniającego odwodornienia poddano również 5-*C*-podstawione izoksazoliny, czyli *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(pentafluorofenilo)-4-metyloizoksazolinę (**J97**) oraz *trans*-5-(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metyloizoksazolinę (**J98**) (opisane w podrozdziale 3. 2. 3.) wobec nadmiaru DDQ (w ilości 6 eq w stosunku do 5-*C*-podstawionej izoksazoliny), co przedstawiono na schemacie 67. Reakcję aromatyzacji prowadzono w toluenie, w temperaturze 120°C, przez 72 godziny.



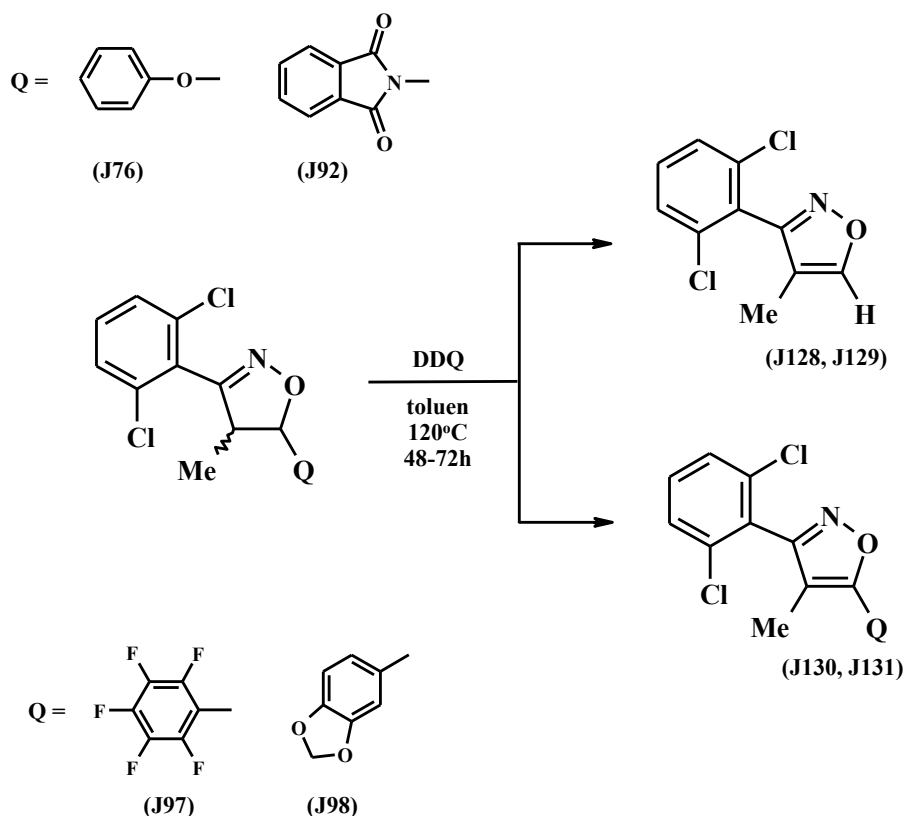
Schemat **67**. Schemat otrzymywania 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-C-podstawionych izoksazoli *via* aromatyzacja 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-C-podstawionych izoksazolin.

Wykonane reakcje aromatyzacji zakończyły się powodzeniem. Dla obu z przeprowadzonych reakcji w zastosowanych warunkach (przedstawionych na schemacie **67**), konwersja 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J97** i **J98**) była zbliżona do ilościowej i wynosiła ponad 94%. Zsyntezowane 3,4,5-tripodstawione izoksazole (**J130** i **J131**) po wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczeniu przy użyciu chromatografii kolumnowej na silikażelu (stosując odpowiednio dobrany dla każdego związku eluent) otrzymano z wydajnościami wynoszącymi, odpowiednio dla związku: **J130** - 76% oraz **J131** - 72%.

Przykładowe widmo ^1H NMR 5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolu (**J130**) przedstawiono na rysunku **47**. Na widmie zaznaczono sygnały pochodzące od grupy metylowej - CH_3 przy węglu C4 (kolorem niebieskim, $\delta = 2.05$ ppm, singlet) oraz od grupy 1,3-benzodioxol-5-ylowej przy węglu C5 (kolorem czerwonym, $\delta = 6.05$ ppm (singlet), $\delta = 6.95$ ppm (dublet dubletów), $\delta = 7.30$ - 7.34 ppm (multiplet)) pierścienia izoksazolowego. Pozostałe sygnały widoczne na widmie, przy wartości przesunięcia chemicznego od 7.36 ppm do 7.38 ppm oraz od 7.43 do 7.46 ppm pochodzą od grupy 2,6-dichlorofenyłowej zlokalizowanej przy węglu C3 pierścienia izoksazolowego.



Rysunek 47. Widmo ¹H NMR 5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazolu (J131).



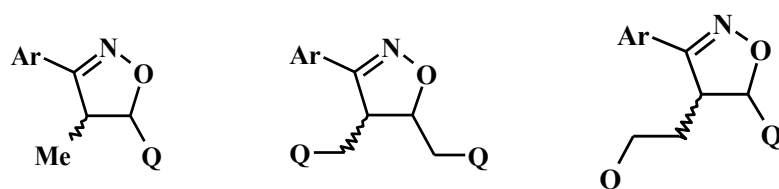
Schemat 68. Ogólny schemat otrzymywania funkcjonalizowanych izoksazoli.

Podsumowując, w przeprowadzonych reakcjach aromatyzacji udaje się otrzymać oczekiwane produkty reakcji, a mianowicie 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metylo-5-podstawione izoksazole (**J130** i **J131**), jeżeli grupa funkcyjna Q jest poprzez atom węgla bezpośrednio połączona z atomem węgla C5 pierścienia izoksazolinowego (izoksazolina (**J97**) i (**J98**) schemat 68). Natomiast, gdy grupa funkcyjna Q jest połączona z atomem węgla C5 pierścienia izoksazolinowego poprzez heteroatom, a zatem poprzez atom tlenu czy azotu (izoksazolina (**J76**) i (**J92**), schemat 68), wiązanie C-heteroatom ulega rozerwaniu w zastosowanych warunkach reakcji odwodornienia, co w konsekwencji prowadzi do uzyskania 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazolu (**J128** i **J129**, schemat 68). Głębsze, mechanistyczne uzasadnienie tych wyników wymaga przebadania szerszego spektrum izoksazolin i zapewne skoncentrowania się na wybranych (wybranym) układzie aromatyzującym.

3. 8. Bioaktywność wybranych pochodnych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin

W dobie wzmożonej walki z chorobami wywoływanymi przez patogenne grzyby oraz bakterie, a także ze względu na wzrastającą lekoodporność na dostępne na rynku farmaceutyki, stale poszukiwane są nowe związki o właściwościach terapeutycznych.

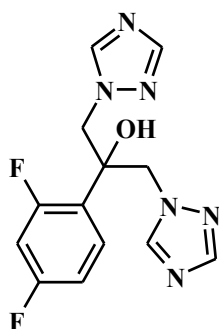
Zważywszy na liczne doniesienia literaturowe dotyczące aktywności biologicznej związków zawierających w swej strukturze motyw pierścienia izoksazolinowego, spośród otrzymanych w niniejszej dysertacji 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin wybrano kilkanaście związków zróżnicowanych strukturalnie. Zostały one przebadane pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej oraz przeciwbakteryjnej. Wytypowane do badań izoksazolin podzielono na trzy grupy, biorąc pod uwagę ich budowę strukturalną, co przedstawiono na rysunku 48.



Rysunek 48. Ogólne struktury chemiczne 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin poddanych badaniom nad aktywnością przeciwgrzybiczą oraz przeciwbakteryjną.

Badania aktywności przeciwgrzybiczej wykonane zostały przez dr Marcelę Vejsovą w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej na Wydziale Farmacji, Uniwersytetu Karola (Hradec Králové) w Czechach. Z kolei badania aktywności przeciwbakteryjnej przeprowadzone zostały przez zespół prof. dr hab. Josefa Jampílka, w Zakładzie Chemii Leków, na Wydziale Farmacji, Uniwersytetu Farmacji i Nauk Farmaceutycznych (Brno) w Czechach.

Aktywność przeciwgrzybiczą określono poprzez wyznaczenie wartości parametru MIC (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) dla pochodnych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin. W wykonywanych badaniach jako związek referencyjny stosowano flukonazol (rysunek 49). Jest on powszechnie znanym lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli, którego działanie polega na inhibicji cytochromu P450.

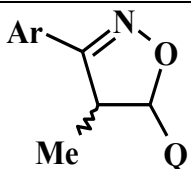
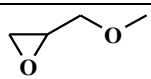
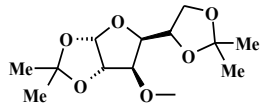
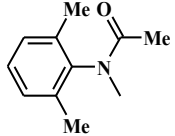
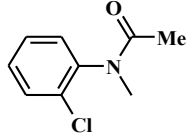
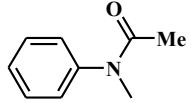
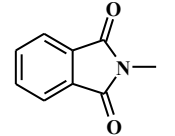
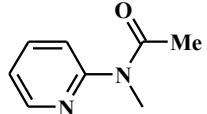


Rysunek 49. Struktura chemiczna flukonazolu - związku referencyjnego.

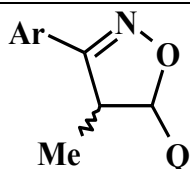
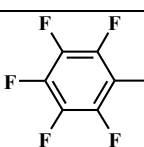
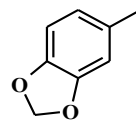
Testy pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej podstawionych izoksazolin wykonano wobec ośmiu szczepów patogennych grzybów: *Candida albicans* (CA), *Candida tropicalis* (CT), *Candida krusei* (CK), *Candida glabrata* (CG), *Trichosporon beigelii* (TB), *Aspergillus fumigatus* (AF), *Absidia corymbifera* (AC), *Trichophyton mentagrophytes* 445 (TM). W prowadzonych badaniach *in vitro* wartość inhibicji rozwoju patogennych grzybów określono w czasie od 24 do 72 godzin od podania związku w zależności od rodzaju szczepu grzyba.

W pierwszej kolejności przebadano proste pochodne 5-*O*, 5-*N* oraz 5-*C*-podstawione izoksazoliny (opisane w podrozdziale 3. 2.), otrzymane na drodze reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów *O*-, *N*- oraz *C*-(1-propenyłowych). Ogólnie rzecz biorąc, wszystkie z przetestowanych 5-*O*, 5-*N* oraz 5-*C*-podstawionych izoksazolin były nieaktywne w stosunku do wytypowanych do badań gatunków patogennych grzybów (tabela 27). Tylko związek **J72** wykazywał niewielką aktywność względem *Trichophyton mentagrophytes* 445, wyliczona wartość MIC wynosiła 62,5 $\mu\text{mol/L}$ po 72 godzinach (tabela 27).

Tabela 27. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwgrzybiczej dla wybranych 5-*O*-, 5-*N*- oraz 5-*C*-podstawionych izoksazolin w odniesieniu do związku referencyjnego - flukonazolu. Lipofilowość (Log P/Clog P) obliczono w programie ChemBioOffice 12.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃</p> </div> </div>										
Nr	Q	Log P /Clog P	MIC [μmol/L]							
			CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b	TM ^b
			24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	72h 120h
J71	<i>n</i> -BuO-	5,794	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J71a	<i>n</i> -BuOCH ₂ - ^{c)}	5,0556	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J72	<i>t</i> -BuO-	5,794	250 500	500 >500	500 >500	>500 >500	500 >500	>500 >500	500 >500	62,50 500
J74	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O-	8,968	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J76	PhO-	6,015	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J80		4,0521	>125 >125	>125 >125	250 250	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	500 500
J81		5,7212	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J84		5,975	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J89		6,09	>125 >125	>500 >500	>500 >500	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125
J91		5,777	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J92		2,96336	>125 >125	>500 >500	>500 >500	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125
J93		4,28	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	500 500	500 500	500 500

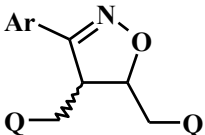
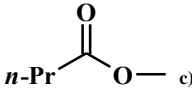
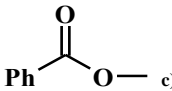
cd. Tabela 27. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwgrzybiczej dla wybranych 5-*O*-, 5-*N*- oraz 5-*C*-podstawionych izoksazolin w odniesieniu do związku referencyjnego - flukonazolu. Lipofilowość (Log P/Clog P) obliczono w programie ChemBioOffice 12.

<div></div>			Ar = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃							
Nr	Q	Log P /Clog P	MIC [μmol/L]							
			CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b	TM ^b
			24h	24h	24h	24h	24h	24h	24h	72h
			48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	120h
J97	<div></div>	6,54	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
			>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
J98	<div></div>	6,0	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	500
			>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	500
J102	PhS-	6,655	>500	>500	>500	>500	>500	500	500	125
			>500	>500	>500	>500	>500	500	500	125
FLUKONAZOL			0,06	0,12	3,91	0,98	0,24	>125	>125	1,95
			0,12	>125	15,62	3,91	0,48	>125	>125	3,91

Wartości MIC określono zgodnie z protokołami: ^{a)} M27-A2 dla drożdży (wartość IC₈₀) i ^{b)} M38-A dla pleśni (wartość IC₅₀): **CA** - *Candida albicans*, **CT** - *Candida tropicalis*, **CK** - *Candida krusei*, **CG** - *Candida glabrata*, **TB** - *Trichosporon beigelii*, **AF** - *Aspergillus fumigatus*, **AC** - *Absidia corymbifera*, **TM** - *Trichophyton mentagrophytes* 445, ^{c)} 5-(butoksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenilo)izoksazolina (**71a**) otrzymana w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do eteru allilowo-butyłowego

Dodatkowo, pod kątem aktywności przeciwgrzybiczej przebadano symetryczne 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny (omówione w podrozdziale 3.3.), które uzyskano w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu. Podobnie jak w przypadku poprzedniej grupy związków (tabela 27), wszystkie z przetestowanych podstawionych izoksazolin okazały się nieaktywne w stosunku do patogennych szczepów grzybów (tabela 28).

Tabela 28. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwgrzybiczej dla wybranych symetrycznych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w odniesieniu do związku referencyjnego - flukonazolu. Lipofilowość (Log P/Clog P) obliczono w programie ChemBioOffice 12.

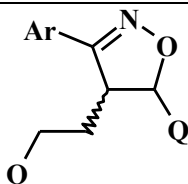
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div> Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃ </div> </div>									
Nr	Q	Log P/Clog P	MIC [μmol/L]						
			CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b
			24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h
J107	Me₃SC-^d	7,308	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J111	<i>n</i>-BuO-^c	6,3532	>125 >125	>500 >500	>500 >500	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125
J112	PhO-^c	7,272	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J113	<i>n</i>-C₁₀H₂₁O-^c	12,7012	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
J114		5,865	250 250	>500 >500	250 500	>500 >500	500 500	500 500	>500 >500
J115		7,372	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500
FLUKONAZOL			0,06 0,12	0,12 >125	3,91 15,62	0,98 3,91	0,24 0,48	>125 >125	>125 3,91

Wartości MIC określono zgodnie z protokołami: ^aM27-A2 dla drożdży (wartość IC₈₀) i ^bM38-A dla pleśni (wartość IC₅₀); ^c izomer *cis*; ^d izomer *trans*; **CA** - *Candida albicans*; **CT** - *Candida tropicalis*; **CK** - *Candida krusei*; **CG** - *Candida glabrata*; **TB** - *Trichosporon beigelii*; **AF** - *Aspergillus fumigatus*; **AC** - *Absidia corymbifera*; **TM** - *Trichophyton mentagrophytes* 445

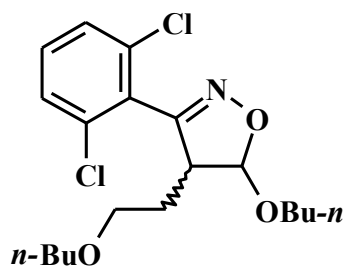
Ostatnią grupą związków, którą poddano testom aktywności przeciwgrzybiczej były 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny (opisane w podrozdziale 3. 4.), które zsyntezowano w wyniku cykloaddycji trwałych tlenków nitryli (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenku 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) lub tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)) do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu. Wyniki badań *in vitro* zebrano w tabeli 29. Większość z przetestowanych izoksazolin nie wykazywała aktywności przeciwgrzybiczej względem patogennych szczepów grzybów. Wyjątkiem jest (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (**J117**, rysunek 50), która charakteryzowała się wysoką aktywnością biologiczną wobec większości badanych patogennych szczepów

grzybów (tabela 29). Szczególnie, w przypadku grzybów *Aspergillus fumigatus*, izoksazolina (**J117**) wykazywała zdecydowanie wyższą aktywność niż związek referencyjny - flukonazol. Obliczona wartość MIC dla pochodnej **J117** wynosiła 7,81 $\mu\text{mol/L}$ oraz 15,62 $\mu\text{mol/L}$, odpowiednio po 24 i 72 godzinach. W przypadku referencyjnego flukonazolu wartość MIC wynosiła powyżej 125 $\mu\text{mol/L}$.

Tabela 29. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwgrzybiczej dla wybranych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w odniesieniu do związku referencyjnego - flukonazolu. Lipofilowość (Log P/Clog P) obliczono w programie ChemBioOffice 12.

				Ar = Ar ¹ (2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃), Ar ² (2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂) lub Ar ³ (2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)								
Nr	Ar	Q	Log P/Clog P	MIC [μmol/L]								
				CA ^a	CT ^a	CK ^a	CG ^a	TB ^a	AF ^b	AC ^b	TM ^b	
				24h	24h	24h	24h	24h	24h	24h	72h	
J117	Ar ¹	<i>n</i> -BuO-	6,892	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	48h	120h
				0,49	3,90	7,81	7,81	1,95	7,81	250	3,90	
				3,90	7,81	7,81	7,81	3,90	15,62	>500	7,81	
J118	Ar ²	<i>n</i> -BuO-	6,174	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
J120	Ar ¹	PhO-	7,5935	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
J121a	Ar ¹	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O- ^{c)}	13,24	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
J121b	Ar ¹	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O- ^{d)}	13,24	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
J122	Ar ³	<i>n</i> -BuO-	6,892	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	
				FLUKONAZOL				0,06	0,12	3,91	0,98	0,24
				0,12	>125	15,62	3,91	0,48	>125	>125	3,91	

Wartości MIC określono zgodnie z protokołami: ^aM27-A2 dla drożdży (wartość IC₈₀) i ^bM38-A dla pleśni (wartość IC₅₀); ^{c)} izomer *cis*; ^{d)} izomer *trans*; **CA** - *Candida albicans*; **CT** - *Candida tropicalis*; **CK** - *Candida krusei*; **CG** - *Candida glabrata*; **TB** - *Trichosporon beigelii*; **AF** - *Aspergillus fumigatus*; **AC** - *Absidia corymbifera*; **TM** - *Trichophyton mentagrophytes* 445



Rysunek 50. Struktura chemiczna (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolin (**J117**).

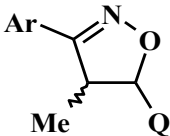
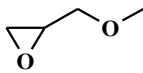
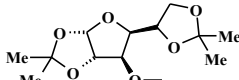
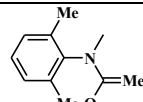
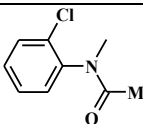
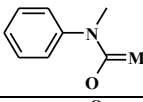
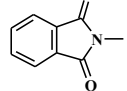
Co ciekawe, zmiana podstawnika $Q = n\text{-BuO}$ (**J117**) przy węglu C5 pierścienia izoksazolinowego na podstawnik $Q = \text{PhO}$ (**J119**) lub $Q = n\text{-C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}$ (**J121**) prowadziła do całkowitej utraty aktywności (tabela 29). Podobnie w przypadku związków: **J118** oraz **J122**, zmiana podstawników, a nawet lokalizacji podstawników w pierścieniu fenyłowym - mianowicie z $\text{Ar} = 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**J117**) przy węglu C3 pierścienia izoksazolinowego na $\text{Ar} = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (**J118**) lub $\text{Ar} = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**J122**) skutkowałą, także utratą aktywności (tabela 29). Ponadto, dla izoksazoliny (**J117**) wykazującej aktywność biologiczną względem szczepów grzybów - wartość lipofilowości ($\text{Log } P/\text{Clog } P$) jest identyczna jak dla izoksazoliny (**J122**) kompletnie nieaktywnej. Zatem, otrzymane wyniki, jednoznacznie potwierdzają, iż nie ma zależności pomiędzy aktywnością przeciwbakteryjną, a lipofilowością ($\text{Log } P/\text{Clog } P$) (tabela 29).

Ze względu na negatywne wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych dla określenia aktywności przeciwgrzybiczej większości testowanych izoksazolin, postanowiono te same pochodne poddać badaniom aktywności przeciwbakteryjnej. Izoksazoliny zostały przetestowane pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów bakterii z grupy Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych: *Staphylococcus aureus* (SA) (Gronkowiec złocisty), niewrażliwe na metycyline *Staphylococcus aureus* (MRSA) (szczepy Gronkowca odporne na metycylinę), *Staphylococcus epidermidis* (SE), *Enterococcus faecalis* (EF) (Paciorkowiec kałowy), *Escherichia coli* (EC) (Pałeczka okrężnicy), *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (Pałeczka ropy błękitnej). Co więcej określono również aktywność wybranych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin względem bakterii z rodziny *Mycobacterium* (Prątki), tj.: *Mycobacterium kansasii* (MK), *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), *Mycobacterium intracellulare* (MI), *Mycobacterium avium hominissuis* (MAH).

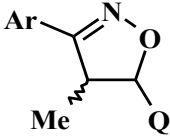
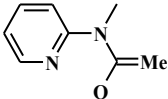

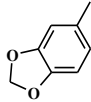
Podobnie jak we wcześniej omówionych wynikach aktywności przeciwgrzybiczej, prawie wszystkie 5-O, 5-N oraz 5-C-podstawionych izoksazoliny były nieaktywne względem

wszystkich testowanych szczepów bakterii, za wyjątkiem dwóch związków (**J71** oraz **J71a**, tabela 30). W przypadku bakterii z rodziny *Mycobacterium kansasii*, zarówno (*cis* + *trans*)-5-butoksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolin (**J71**), jak i 5-(butoksymetylo)-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (**J71a**) wykazywała wyższą bądź podobną aktywność jak związki referencyjne - cyprofloksacyna, izoniazyd oraz pirazynamid (tabela 30). Wyliczona wartość MIC wynosiła 30 µmol/L dla związku **J71** oraz 125 µmol/L dla związku **J71a**.

Tabela 30. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwbakteryjnej dla wybranych 5-*O*, 5-*N* oraz 5-*C*-podstawionych izoksazolin w odniesieniu do związków referencyjnych.

		Ar = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃									
Nr	Q	MIC/IC ₉₀ [µmol/L]									
		SA	MRSA	SE	EF	EC	PA	MK	MAP	MI	MAH
		24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	48h	48h	48h	48h
J71	<i>n</i>-BuO-	>500	>500	>500	>500	>500	>500	30	>250	>250	>250
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J71a	<i>n</i>-BuOCH₂-^{a)}	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	>250	>250	>250
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J74	<i>n</i>-C₁₀H₂₁O-	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>250	>250	>250	>250
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J76	PhO-	>500	>500	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J80		>500	>500	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J81		>500	>500	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J84		>500	>500	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J89		>125	>125	>125	>125	>125	>125	-	-	-	-
		>125	>125	>125	>125	>125	>125				
J91		>500	>500	>500	>500	>500	>500	-	-	-	-
		>500	>500	>500	>500	>500	>500				
J92		>125	>125	>125	>125	>125	>125	-	-	-	-
		>125	>125	>125	>125	>125	>125				

cd. Tabela 30. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwbakteryjnej dla wybranych 5-*O*, 5-*N* oraz 5-*C*-podstawionych izoksazolin w odniesieniu do związków referencyjnych.

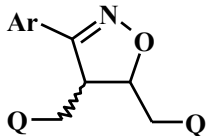
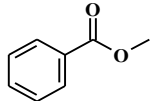
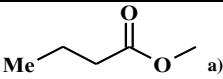
		Ar = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃									
Nr	Q	MIC/IC ₉₀ [μmol/L]									
		SA	MRSA	SE	EF	EC	PA	MK	MAP	MI	MAH
		24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	48h	48h	48h	48h
J93		>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
J97		>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
J98		>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>250	>250	>250	>250
J102	PhS-	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
BACYTRACYNA		15,62 31,62	15,62 31,62	15,62 31,62	31,62 31,62	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
PENICYLINA		0,24 0,24	125 125	31,62 125	7,81 15,62	125 125	>500 >500	-	-	-	-
CYPROFLOKSACYNA		0,98 0,98	500 500	250 250	0,98 0,98	0,06 0,06	3,90 7,81	30	60	60	60
IZONIAZYD		-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	>250
PIRAZYNAMID		-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	60

SA - *Staphylococcus aureus*, MRSA - niewrażliwe na metycyline *Staphylococcus aureus*, SE - *Staphylococcus epidermidis*, EF - *Enterococcus faecalis*, EC - *Escherichia coli*, PA - *Pseudomonas aeruginosa*, MK - *Mycobacterium kansasii* CIT11/06 (clinical isolate); MAP - *Mycobacterium avium paratuberculosis* CIT03; MI - *Mycobacterium intracellulare*; MAH - *Mycobacterium avium hominissuis* CIT10/08 (clinical isolate), ^{a)} 5-(butoksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (J71a) otrzymana w reakcji cykloaddykcji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (J19) do eteru allilowo-butyłowego

Testy aktywności przeciwbakteryjnej wykonano także dla grupy 3,4,5-tripodstawione izoksazolin uzyskanych w wyniku cykloaddykcji tlenków nitryli do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu (opisane w podrozdziale 3. 3.) oraz 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu (opisane w podrozdziale 3. 4.). Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwbakteryjnej zestawiono w tabelach 31 oraz 32. Stwierdzono, że wszystkie

symetryczne 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny były nieaktywne w stosunku do wszystkich badanych szczepów bakterii (tabela 31).

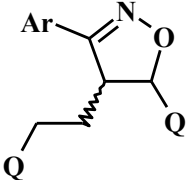
Tabela 31. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwbakteryjnej dla wybranych symetrycznych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w odniesieniu do związków referencyjnych.

		Ar = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃									
Nr	Q	MIC/IC ₉₀ [μmol/L]									
		SA	MRSA	SE	EF	EC	PA	MK	MAP	MI	MAH
		24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	48h	48h	48h	48h
J107	 a)	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>250	>250	>250	>250
J111	PhO- a)	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>250	>250	>250	>250
J112	n-BuO- a)	>125 >125	>500 >500	>500 >500	>125 >125	>125 >125	>125 >125	>250	>250	>250	>250
J113	Me ₃ SC-	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
J114	 a)	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
J115	n-C ₁₀ H ₂₁ O- a)	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>250	>250	>250	250
BACYTRACYNA		15,62 31,62	15,62 31,62	15,62 31,62	31,62 31,62	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
PENICYLINA		0,24 0,24	125 125	31,62 125	7,81 15,62	125 125	>500 >500	-	-	-	-
CYPROFLOKSACYNA		0,98 0,98	500 500	250 250	0,98 0,98	0,06 0,06	3,90 7,81	30	60	60	60
IZONIAZYD		-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	>250
PIRAZYNAMID		-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	60

a) izomer *cis*; SA - *Staphylococcus aureus*; MRSA - niewrażliwe na metycyline *Staphylococcus aureus*; SE - *Staphylococcus epidermidis*; EF - *Enterococcus faecalis*; EC - *Escherichia coli*; PA - *Pseudomonas aeruginosa*, MK - *Mycobacterium kansasii* CIT11/06 (clinical isolate); MAP - *Mycobacterium avium paratuberculosis* CIT03; MI - *Mycobacterium intracellulare*; MAH - *Mycobacterium avium hominissuis* CIT10/08 (clinical isolate)

W przypadku ostatniej grupy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin, ciekawe wyniki uzyskano wobec szczepów bakterii z rodziny *Mycobacterium kansasii* (MK) oraz *Mycobacterium avium hominissuis* (MAH). Izoksazolina (**J120**) wykazywała wysoką aktywność wobec szczepu bakterii z rodziny *Mycobacterium kansasii*. Obliczona wartość MIC wynosiła 30 µmol/L i była na podobnym poziomie do związku referencyjnego - cyprofloksacyny. Interesującą aktywność przeciwbakteryjną wykazała również, 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-decyloksy-4-decyloksyetyloizoksazolina (**J121**). Izomer *cis* (**J121a**) tej pochodnej charakteryzował się wysoką aktywnością wobec dwóch wspomnianych szczepów bakterii z rodzaju *Mycobacterium*, natomiast izomer *trans* (**J121b**) był wobec nich nieaktywny. Co więcej, wyliczone wartości MIC dla izomeru *cis* (**J121a**) wynosiły 30 µmol/L wobec *Mycobacterium kansasii* oraz *Mycobacterium avium hominissuis*. Wartości te były wyższe lub na podobnym poziomie w porównaniu do związków referencyjnych: cyprofloksacyny (MIC = 30 µmol/L wobec MK oraz 60 µmol/L wobec MAH), izoniazydu (MIC >250 wobec obu szczepów) oraz pirazynamidu (MIC >250 wobec MK oraz 60 µmol/L wobec MAH) (tabela 32). W przypadku pozostałych badanych szczepów bakterii, związki z tej grupy były nieaktywne.

Tabela 32. Wyniki badań *in vitro* aktywności przeciwbakteryjnej dla wybranych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w odniesieniu do związków referencyjnych.

			Ar = Ar¹ (2,6-Cl₂C₆H₃), Ar² (2,4,6-Me₃C₆H₂) lub Ar³ (2,4-Cl₂C₆H₃)									
Nr	Ar	Q	MIC/IC ₉₀ [μmol/L]									
			SA	MRSA	SE	EF	EC	PA	MK	MAP	MI	MAH
			24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	24h 48h	48h	48h	48h	48h
J118	Ar ²	<i>n</i> -BuO-	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>250	>250	>250	>250
J120	Ar ¹	PhO-	>500 >500	>500 >500	250 250	>500 >500	>500 >500	>500 >500	30	>250	>250	>250
J121a	Ar ¹	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O- ^{a)}	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	30	>250	>250	30
J121b	Ar ¹	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ O- ^{b)}	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>250	>250	>250	>250
J122	Ar ³	<i>n</i> -BuO-	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
BACYTRACYNA			15,62 31,62	15,62 31,62	15,62 31,62	31,62 31,62	>500 >500	>500 >500	-	-	-	-
PENICYLINA			0,24 0,24	125 125	31,62 125	7,81 15,62	125 125	>500 >500	-	-	-	-
CYPROFLOKSACYNA			0,98 0,98	500 500	250 250	0,98 0,98	0,06 0,06	3,90 7,81	30	60	60	60
IZONIAZYD			-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	>250
PIRAZYNAMID			-	-	-	-	-	-	>250	>250	>250	60

^{a)} izomer *cis*; ^{b)} izomer *trans*; **SA** = *Staphylococcus aureus*; **MRSA** = niewrażliwe na metycyline *Staphylococcus aureus*; **SE** = *Staphylococcus epidermidis*; **EF** = *Enterococcus faecalis*; **EC** = *Escherichia coli*; **PA** = *Pseudomonas aeruginosa*, **MK** - *Mycobacterium kansasii* CIT11/06 (clinical isolate); **MAP** - *Mycobacterium avium paratuberculosis* CIT03; **MI** - *Mycobacterium intracellulare*; **MAH** - *Mycobacterium avium hominissuis* CIT10/08 (clinical isolate)

Podsumowując, niektóre spośród testowanych izoksazolin wykazały aktywność wobec wybranych szczepów grzybów bądź określonych szczepów bakterii. Poniżej podano struktury izoksazolin i nazwy grzybów oraz bakterii w odniesieniu do których aktywność testowanych związków była obiecująca, a nawet wysoka (tabela 33).

Tabela 33. Struktury 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin wykazujących aktywność względem szczepów grzybów oraz bakterii.

Nr	Izoksazolina	Szczep grzyba	Szczep bakterii
J72		<i>Trichophyton mentagrophytes</i> 445	-
J117		<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Trichosporon beigelii</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> 445	-
J71		-	<i>Mycobacterium kansasii</i>
J71a ^{a)}		-	<i>Mycobacterium kansasii</i>
J120		-	<i>Mycobacterium kansasii</i>
J121a		-	<i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium avium</i> <i>hominissuis</i>

^{a)} 5-(butoksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (J71a) otrzymana w reakcji cykloaddykcji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (J19) do eteru allilowo-butyłowego

4. Część eksperymentalna

4. 1. Aparatura stosowana w badaniach

Widma ^1H NMR, ^{13}C NMR i widma dwuwymiarowe (COSY, HMQC) wykonano na spektrometrze Bruker Avance 400 MHz (przy częstotliwości 100 MHz i 400 MHz) oraz Bruker Avance 500 MHz (przy częstotliwości 125 MHz i 500 MHz). Widma ^{19}F NMR wykonano na spektrometrze Varian VNMRS 500 MHz (przy częstotliwości 470 MHz) w IChO PAN w Warszawie. Jako wzorzec wewnętrzny stosowano sygnał pochodzący od rozpuszczalnika deuterowanego lub tetrametylosilanu (Me_4Si), przesunięcie chemiczne podawano w ppm (δ), a stałe sprzężenia w Hz (J). Widma masowe rejestrowano w metanolu na aparacie Varian LC-920. Natomiast widma masowe wysokiej rozdzielczości (HR-MS) wykonano w metanolu na aparacie Mariner ESI-TOF (Applied Biosystems) oraz SYNAPT G2S HDMS (Waters). Jako wzorzec stosowano sól sodową glikolu polietylenowego 400 (PEG 400). Widma MS oraz HRMS zostały wykonane przez członków zespołu prof. dr hab. Witolda Danikiewicza w IChO PAN w Warszawie. Widma w podczerwieni wykonano na spektrometrze FTIR Nicolet iS5 FT-IR o zakresie spektralnym $7800\text{--}350\text{ cm}^{-1}$. Pomiar temperatur topnienia uzyskanych soli dokonano za pomocą automatycznego aparatu Stuart SMP40 do mierzenia temperatury topnienia.

Pomiary krystalograficzne uzyskanych kryształów zostały wykonane przez prof. dr hab. Jana Grzegorza Małeckiego na dyfraktometrze rentgenowskim Gemini A Ultra firmy Oxford Diffraction, wyposażonym w detektor Atlas CCD. W pomiarach wykorzystano promieniowanie Mo K alfa ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$) monochromatyzowane za pomocą monochromatora grafitowego. Pomiary przeprowadzano w temperaturze pokojowej. Uzyskane struktury krystalograficzne zostały umieszczone w Bazie Krystalograficznej (Cambridge Crystallographic Data Centre).

Reakcje w warunkach wysokiego ciśnienia – rzędu $1,2 (\pm 0,2)\text{ GPa}$ zostały wykonane w Instytucie Fizyki we współpracy z prof. dr hab. Sebastianem Pawlusem. Reakcje przeprowadzano w teflonowych kapsułkach w instalacji do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych, zbudowanej przez firmę UNIPRESS [417].

Badania biologiczne zostały wykonane przez dr Marcela Vejsová z Uniwersytetu Karola w Hradec Králové (Wydział Farmacji, Zakład Mikrobiologii Klinicznej) oraz zespół Prof. Josefa Jampílka z Uniwersytetu Farmacji i Nauk Farmaceutycznych w Brnie (Wydział Farmacji, Zakład Chemii Leków) w Czechach.

4. 2. Odczynniki chemiczne

Odczynniki chemiczne oraz rozpuszczalniki wykorzystane w pracy, to: 4-metoksybenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 2-metoksybenzaldehyd 98% (Acrös Organics), 4-chlorobenzaldehyd 98% (Acrös Organics), 3-chlorobenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 2-chlorobenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 1-naftalenoaldehyd 95% (Acrös Organics), 2-nitrobenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 4-nitrobenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 4-(*N,N*-dimetyloamino)benzaldehyd 99% (Acrös Organics), 2-bromobenzaldehyd 97% (Acrös Organics), 2,4-dichlorobenzaldehyd 98% (Acrös Organics), 2-metylobenzaldehyd 98% (Acrös Organics), 2,6-dichlorobenzaldehyd 99% (Acrös Organics), 2,4,6-trimetyloksybenzaldehyd 98% (Acrös Organics), 2,4,6-trimetylobenzaldehyd 97% (Acrös Organics), benzaldehyd cz.d.a. (Chempur), oksym pirydyn-2-ylokarboaldehydu cz. (Sigma-Aldrich), oksym *syn*-antracen-9-ylokarboaldehydu 99% (Sigma-Aldrich), chlorowodorek hydroksyloaminy cz.d.a. (POCH S.A.), pirydyna cz.d.a. (Chempur), wodorotlenek sodu cz.d.a. (POCH S.A.), etanol 96% (Chempur), *N*-chlorosukcynoimid 97% (Acrös Organics), trietyloamina bezw. cz. (Chempur), kwas solny 35-38% cz.d.a. (POCH S.A.), chlorek metylenu cz.d.a. (Chempur), dimetyloformamid cz.d.a. odw. - DMF (Chempur), chloroform cz.d.a. (Chempur), eter dietylowy cz.d.a. (Chempur), siarczan(VI) magnezu bezw. cz.d.a. (POCH S.A.), *N,N*-dietyloaminometylopolistyren ~3,2 mmol/g (Sigma-Aldrich), wodorowęglan(VI) potasu cz.d.a. (POCH S.A.), brom cz.d.a. (Chempur), tetrachlorometan cz.d.a. (POCH S.A.), metanol cz.d.a. (Chempur), chloroform cz.d.a. (Chempur), toluen cz.d.a. (Chempur), *n*-butylolit 1,6 M roztwór w heksanie (Acrös Organics), 2,2'-bitiofen 98% (Atomole), bromek allilu 97% (Sigma-Aldrich), benzen cz.d.a. (POCH S.A.), wodorosiarczan(VI) tetra-*n*-butyloamoniowy 98% (Acrös Organics), allilopentafluorobenzen 97% (Acrös Organics), eter allilowo-glicydylowy 99% (Acrös Organics), eter allilowo-*n*-butylowy 98% (Sigma-Aldrich), eter allilowo-fenylowy 99% (Sigma-Aldrich), eter allilowo-(2,4,6-tribromofenylowy) 98% (Sigma-Aldrich), 1-allilo-3,4-metylenodioksybenzen 97% (Sigma-Aldrich), acetanilid cz.d.a. (POCH S.A.), *N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid 98% (ABCR), 2,6-dimetyloanilina 99% (Sigma-Aldrich), 2-chloroanilina 98% (Acrös Organics), chlorek allilu 98% (Sigma-Aldrich), węgiel aktywny Norit CN-1 (Acrös Organics), heksan cz.d.a. (Chempur), alliloamina 98% (Acrös Organics), bezwodnik ftalowy cz.d.a. (POCH S.A.), kwas octowy lodowaty cz.d.a. (POCH S.A.), 2-pentanol 98% (Acrös Organics), 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -*D*-glukofuranoza 98% (Acrös Organics), tetrahydrofuran cz.d.a. – THF (POCH S.A.), ksilen cz.d.a. (POCH S.A.), 18-korona-6 99%

(Acrös Organics), wodorotlenek potasu cz.d.a. (Chempur), chlorek benzoilu 99% (ABCR), chlorek butyrylu 99% (Acrös Organics), sulfid allilowo-fenyłowy 97% (ABCR), (Z)-2-buten-1,4-diol 97% (Acrös Organics), 1-chloro-*n*-butan 99% (Acrös Organics), 2-metoksyetanol 99% (Acrös Organics), 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon 98% – DDQ (ABCR), tlenek manganu(IV) 88%, strącony elektrolitycznie, aktywny (Acrös Organics), *N*-bromosukcynoimid 99% (Acrös Organics), 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzochinon 99% – chloranil (Sigma-Aldrich), niklu nadtlenuk (około 30% aktywnego nadtlenuku) (Sigma-Aldrich), 10 wt.% Pd/C (Sigma-Aldrich), bromotrichlorometan 99% (Acrös Organics), 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en 98% – DBU (Acrös Organics), 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina 98% – DBH (Sigma-Aldrich).

Związki otrzymane przez członków zespołu, w którym realizowałam niniejszą pracę to: eter allilowo-trifenyłometyłowy, eter allilowo-decyłowy, (Z)-1,4-difenoksybut-2-en, (Z)-1,4-didecyloksybut-2-en, (*E*)-*N*-(2-metylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid, (*E*)-*N*-(3-metoksyfenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid, (*E*)-*N*-(4-metylofenylo)-*N*-(1-propenylo)-acetamid, (*E*)-*N*-(2-bromofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid, (*E*)-*N*-(4-chlorofenylo)-*N*-(1-propenylo)-acetamid. Związki otrzymane przez zespół prof. dr hab. Cezarego Pietraszuka z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (Zakład Chemii Metaloorganicznej) w reakcji homometatezy to: (*E*)-1,4-bis(*N*-ftalimido)but-2-en, (*E* + *Z*)-1,4-dibutoksybut-2-en, (*E*)-1,4-difenoksybut-2-en, dibutenian (*E* + *Z*)-2-buten-1,4-diylu, (*E* + *Z*)-1,4-bis-(*tert*-butylosulfido)but-2-en, (*E*)-1,2-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)etenu oraz (*E*)-stilben.

Produkty reakcji oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, jako wypełnienie kolumny stosowano żel krzemionkowy 60 (60-120 mesh) firmy Merck. Analizę TLC wykonywano na aluminiowych płytkach chromatograficznych pokrytych żelem krzemionkowym 60 GF254 firmy Merck. Wszystkie wykorzystane w pracy rozpuszczalniki oraz wybrane odczynniki chemiczne, zależnie od potrzeby były destylowane i suszone sitami molekularnymi 3 Å lub 4 Å, w oparciu o standardowe procedury opisane w literaturze [299].

4. 3. Otrzymywanie oksymów

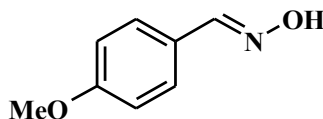
Ogólna procedura otrzymywania oksymów – metoda A (J1-J9)

Zmodyfikowany przepis literaturowy [300]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono chlorowodorek hydroksyloaminy (15 g; 0,216 mol) rozpuszczony w wodzie destylowanej (50 mL), dodano 10% roztwór wodorotlenku sodu (100 mL) i pochodną benzaldehydu^{a)} (10 g). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia i porcjami dodawano etanol, aż do otrzymania klarownego roztworu. Następnie uzyskany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po zakończeniu ogrzewania, mieszaninę poreakcyjną umieszczono w łaźni wodno-lodowej. Wytrącił się osad, który odsączono na lejku ze szklanym spiekem G3 i przemyto 3-krotnie wodą destylowaną (3 x 15 mL). Surowy produkt krystalizowano z rozcieńczonego roztworu etanolu (etanol/woda destylowana = 1/2 (v/v)).

a) 4-metoksybenzaldehyd; 2-metoksybenzaldehyd; 4-chlorobenzaldehyd;
3-chlorobenzaldehyd; 2-chlorobenzaldehyd; 1-naftalenoaldehyd; 2-nitrobenzaldehyd;
4-nitrobenzaldehyd; 4-(*N,N*-dimetyloamino)benzaldehyd.

Otrzymywanie oksymu 4-metoksybenzaldehydu (J1)



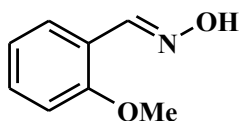
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 58%, izomer *syn*.

***syn* ¹H NMR (500 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 3.77 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 10.93 (s, 1H) ppm.

***syn* ¹³C NMR (125 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 55.10, 114.12, 125.61, 127.76, 147.58, 160.08 ppm.

Temperatura topnienia: 57-58°C (literatura [418]: 63-66°C; literatura [304]: 43-45°C)

Otrzymywanie oksymu 2-metoksybenzaldehydu (J2)



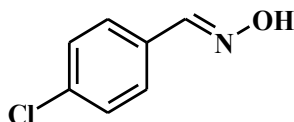
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 80%, izomer *syn*.

syn ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.82 (s, 3H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.20 (s, 1H) ppm.

syn ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): δ = 55.61, 111.69, 120.64, 121.03, 125.49, 130.77, 143.51, 156.87 ppm.

Temperatura topnienia: 93-94°C (literatura [305]: 93-95°C)

Otrzymywanie oksymu 4-chlorobenzaldehydu (J3)



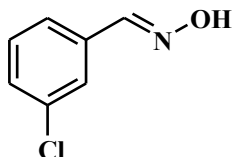
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 59%, izomer *syn*.

syn ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.38 (s, 1H) ppm.

syn ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): δ = 128.05, 128.79, 132.04, 133.76, 147.14 ppm.

Temperatura topnienia: 109-110°C (literatura [306]: 110°C)

Otrzymywanie oksymu 3-chlorobenzaldehydu (J4)



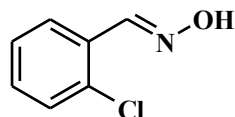
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 56%, izomer *syn*.

syn ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.38-7.41 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H) ppm.

syn ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): δ = 124.80, 125.86, 128.80, 130.41, 133.44, 135.24, 146.87 ppm.

Temperatura topnienia: 67-68°C (literatura [37]: 68-69,5°C)

Otrzymywanie oksymu 2-chlorobenzaldehydu (J5)



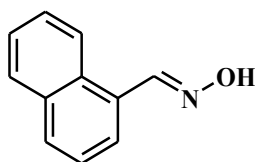
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 55%, izomer *syn*.

syn ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.34 (td, J = 7.4 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.69 (s, 1H) ppm.

syn ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): δ = 126.79, 127.48, 129.80, 130.35, 130.85, 132.27, 144.57 ppm.

Temperatura topnienia: 72-73°C (literatura [307]: 73°C)

Otrzymywanie oksymu 1-naftalenoaldehydu (J6)



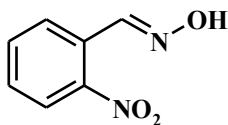
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 38%, izomer *syn*.

syn ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.51-7.60 (m, 3H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.54 (s, 1H) ppm.

syn ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO): δ = 124.78, 125.57, 126.21, 126.97, 127.03, 128.68, 128.84, 129.75, 130.07, 133.53, 148.35 ppm.

Temperatura topnienia: 95-97°C (literatura [419]: 96°C)

Otrzymywanie oksymu 2-nitrobenzaldehydu (J7)



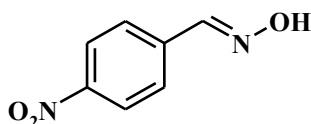
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego z wydajnością 92%, izomer *syn*.

***syn* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 7.62 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.82 (s, 1H) ppm.

***syn* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 124.58, 127.24, 128.39, 130.22, 133.60, 144.74, 147.62 ppm.

Temperatura topnienia: 95-96°C (literatura [309]: 95°C)

Otrzymywanie oksymu 4-nitrobenzaldehydu (J8)



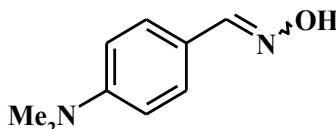
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego z wydajnością 82%, izomer *syn*.

***syn* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.84 (s, 1H) ppm.

***syn* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 123.97, 127.34, 139.53, 146.83, 147.51 ppm.

Temperatura topnienia: 129-130°C (literatura [310]: 128-130°C)

Otrzymywanie oksymu 4-(*N,N*-dimetyloamino)benzaldehydu (J9)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda A. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego z wydajnością 66%, stosunek izomerów *syn/anti* = 15,80.

***syn* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 2.91 (s, 6H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 10.68 (s, 1H) ppm.

syn ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 39.83, 111.92, 120.59, 127.51, 148.15, 150.93 ppm.

anti ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 2.93 (s, 6H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 11.06 (s, 1H) ppm.

anti ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 39.65, 111.13, 119.49, 132.02, 144.89, 150.52 ppm.

Temperatura topnienia: 143-144°C (literatura [311]: 144-145°C)

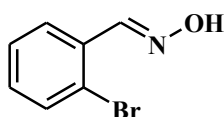
Ogólna procedura otrzymywania oksymów – metoda B (J10-J15)

Przepis literaturowy [299]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszczono pochodną benzaldehydu^{a)} (10 g), chlorowodorek hydroksyloaminy (10 g; 144 mmol), etanol (100 mL) oraz pirydynę (10 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę ochłodzono w łaźni wodno-lodowej i dodano wodę destylowaną (50 mL), wytrącił się osad, który odsączono na lejku ze szklanym spiekem 3G i przemyto 3-krotnie wodą destylowaną (3 x 15 mL). Surowy produkt krystalizowano z rozcieńczonego roztworu etanolu (etanol/woda destylowana = 1/2 (v/v)).

^{a)} 2-bromobenzaldehyd; 2,4-dichlorobenzaldehyd; 2-metylobenzaldehyd; 2,6-dichlorobenzaldehyd; 2,4,6-trimetoksybenzaldehyd; 2,4,6-trimetylobenzaldehyd.

Otrzymywanie oksymu 2-bromobenzaldehydu (J10)



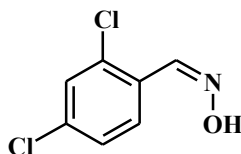
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 92%, izomer *syn*.

syn ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.34 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.68 (s, 1H) ppm.

syn ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 122.58, 127.10, 128.02, 131.15, 131.85, 133.01, 146.84 ppm.

Temperatura topnienia: 101-102°C (literatura [312]: 102°C)

Otrzymywanie oksymu 2,4-dichlorobenzaldehydu (J11)



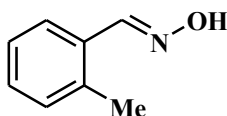
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 82%, izomer *anti*.

***anti* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 7.46 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.81 (s, 1H) ppm.

***anti* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 127.84, 127.94, 129.26, 129.40, 132.94, 134.53, 143.74 ppm.

Temperatura topnienia: 139-140°C (literatura [313]: 135-139°C; literatura [420]: 136-137°C)

Otrzymywanie oksymu 2-metylobenzaldehydu (J12)



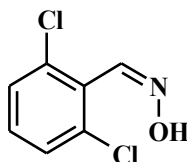
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 71%, izomer *syn*.

***syn* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 7.18-7.28 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.26 (s, 1H) ppm.

***syn* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 19.50, 126.02, 126.19, 128.99, 130.74, 131.17, 136.00, 147.10 ppm.

Temperatura topnienia: 48-49°C (literatura [314]: 46-47°C)

Otrzymywanie oksymu 2,6-dichlorobenzaldehydu (J13)



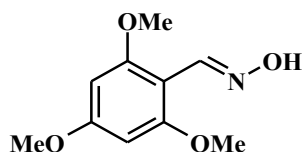
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 74%, izomer *anti*.

anti ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.81 (s, 1H) ppm.

anti ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 128.92, 129.40, 130.97, 133.94, 143.78 ppm.

Temperatura topnienia: 150-151°C (literatura [315]: 149-150°C)

Otrzymywanie oksymu 2,4,6-trimetoksybenzaldehydu (J14)



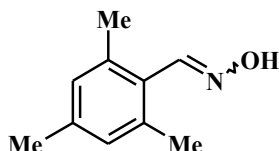
Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 84%, izomer *syn*.

syn ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 3.77 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.25 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm.

syn ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 55.37, 55.81, 91.00, 102.44, 142.44, 159.27, 161.63 ppm.

Temperatura topnienia: 211-212°C (literatura: 201-203°C [316], 216-218°C [317]).

Otrzymywanie oksymu 2,4,6-trimetylobenzaldehydu (J15)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury – metoda B. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 86%; stosunek izomerów *syn/anti* = 2,50.

syn ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.13 (s, 1H) ppm.

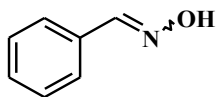
syn ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 20.63, 20.87, 129.03, 127.53, 136.59, 137.48, 147.52 ppm.

anti ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 2.14 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 11.02 (s, 1H) ppm.

anti ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO): δ = 19.52, 20.63, 129.27, 127.30, 135.13, 137.04, 146.39 ppm.

Temperatura topnienia: 124-125°C (literatura [318]: 125°C).

Otrzymywanie oksymu benzaldehydu – (J16)



Zmodyfikowany przepis literaturowy [300]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono chlorowodorek hydroksyloaminy (19,85 g; 0,286 mol) rozpuszczony w wodzie destylowanej (75 mL), dodano 10% roztwór wodorotlenku sodu (125 mL), aldehyd benzoowy (20 mL; 21 g; 0,208 mol) oraz etanol (135 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną, następnie ochłodzono i odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano chlorek metylenu (50 mL) i przeprowadzono 3-krotną ekstrakcję wodą destylowaną (3 x 50 mL). Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, następnie środek suszący odsączono, a z przesączu odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono poprzez destylację próżniową ($T_{\text{wrtz.}} = 121^{\circ}\text{C}$, $p = 15$ Torr; literatura [301]: $T_{\text{wrtz.}} = 120\text{-}125^{\circ}\text{C}$, $p = 15$ Torr). Oksym *syn*-benzaldehydu (**J16**) uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (17,13 g) z wydajnością 68%.

***syn* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** $\delta = 7.34\text{-}7.42$ (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 11.28 (s, 1H) ppm.

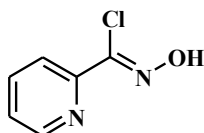
***syn* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** $\delta = 126.47, 128.75, 129.30, 133.17, 148.19$ ppm.

***anti* ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):** $\delta = 7.34\text{-}7.42$ (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 11.67 (s, 1H) ppm.

***anti* ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO):** $\delta = 128.43, 129.52, 130.45, 131.19, 144.84$ ppm.

4. 4. Otrzymywanie chlorków oksymoiloowych oraz trwałych tlenków nitryli

Otrzymywanie chlorku N-hydroksypirydyn-2-ylokarboksylimidoilowego (J17)



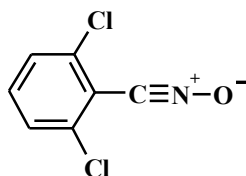
Przepis własny

W kolbie stożkowej o pojemności 150 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono oksym pirydyn-2-ylokarboaldehydu (1,58 g; 12,9 mmol) w DMF (50 mL),

N-chloroimid kwasu bursztynowego (1,88 g; 14,1 mmol) i dodano 1 krople 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Później do mieszaniny dodano wodę destylowaną (50 mL) i przeprowadzono 3-krotną ekstrakcję za pomocą eteru dietylowego (3 x 75 mL). Połączone warstwy organiczne ekstrahowano 4-krotnie wodą destylowaną (4 x 100 mL). Po zakończeniu ekstrakcji warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, z przesączu odparowano eter dietylowy na wyparce rotacyjnej. Produkt uzyskano w postaci jasnobrązowego ciała stałego (1,82 g) z wydajnością 46%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.47-7.52 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.66 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 12.65 (s, 1H). Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [421].

Otrzymywanie tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (J19)



Przepis własny

Do kolby stożkowej o pojemności 125 mL zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, wprowadzono oksym 2,6-dichlorobenzoowy (980 mg; 5,16 mmol) i chlorek metylenu (48 mL). Po około 5 minutach mieszania uzyskano klarowny roztwór, dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (753 mg; 5,64 mmol) oraz 3 krople 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. W tym czasie nastąpiła zmiana zabarwienia roztworu na kolor jasnozielony, później niebieski, aż do uzyskania z powrotem żółtego zabarwienia. Następnie przeprowadzono 3-krotną ekstrakcję wodą destylowaną (3 x 50 mL), fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Potem środek suszący odsączono, a z przesączu odparowano chlorek metylenu. Chlorek 2,6-dichlorobenzooksymoilowy (**J18**) uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (1,14 g) z wydajnością powyżej 98%. Otrzymywany w pierwszym etapie syntezy chlorek 2,6-dichlorobenzoilowy (**J18**) wykorzystywano do przygotowania tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu:

a) z wykorzystaniem trietyloaminy - zmodyfikowany przepis własny [320],[322]

Kolbę stożkową o pojemności 125 mL, zaopatrzoną mieszadło magnetyczne, zawierającą roztwór chlorku 2,6-dichlorobenzoilowego (**J18**) (1,13 g; 5,16 mmol) w chlorku metylenu (48

mL) umieszczono w łaźni wodno-lodowej i ochłodzono do temperatury poniżej 0°C. A następnie wkraplano przez septum za pomocą strzykawki roztwór trietyloaminy (625 mg; 0,84 mL; 6,19 mmol) w chlorku metylenu (1,5 mL) przez 30 minut. Po zakończeniu wkraplania roztwór mieszano w łaźni wodno-lodowej przez 15 minut. Przeprowadzono 3-krotną ekstrakcję wodą destylowaną z lodem (3 x 50 mL). Warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, przesączono i lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej. Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) otrzymano w postaci białło-żółtego ciała stałego (951 mg) z wydajnością 98%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.36 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H).

Temperatura topnienia: 81-82°C (literatura [28]: 80°C)

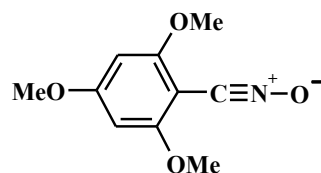
b) z wykorzystaniem immobilizowanego *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu - przepis własny [322]

W kolbie stożkowej o pojemności 100 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono chlorek 2,6-dichlorobenzoilowy (**J18**) (579 mg; 2,58 mmol) w chlorku metylenu (24 mL). Mieszaninę reakcyjną umieszczono w łaźni wodno-lodowej i ochłodzono do temperatury 0°C. Po ochłodzeniu do roztworu dodano *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu (957 mg; 3,06 mmol) i mieszano przez 45 minut w łaźni wodno-lodowej. Następnie przesączono, a lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej. Odsączony immobilizowany chlorek *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu regenerowano poprzez przemywanie 10% roztworem wodorowęglanu(VI) potasu (3 x 15 mL). Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) otrzymano w postaci białło-żółtego ciała stałego (475 mg) z wydajnością 98%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.36 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 1H).

Temperatura topnienia: 82°C (literatura [28]: 80°C)

Otrzymywanie tlenku 2,4,6-trimetoksybenzaldehydu (J20**)**



Przepis literaturowy [28]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia oraz chłodnicę zwrotną, umieszczono oksym 2,4,6-trimetoksybenzaldehydu (2,112 g, 10 mmol), 1N roztwór wodorotlenku sodu (20 mL)

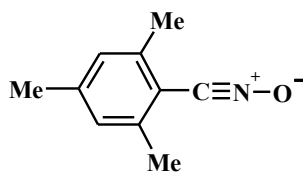
oraz pirydynę (15 mL). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano, po uzyskaniu klarownego roztworu, ochłodzono w łaźni wodno-lodowej do temperatury 0°C. Po ochłodzeniu wkraplano zimny roztwór bromu (0,51 mL; 1,60 g; 10 mmol) w 1N wodorotlenku sodu (50 mL) przez 1 godzinę. Następnie mieszanie kontynuowano przez 30 minut w temperaturze 0°C. Otrzymany osad odsączono na lejku ze szklanym spiekem G3 i przemyto 3-krotnie wodą destylowaną z lodem (3 x 15 mL). Surowy produkt krystalizowano z metanolu, w przypadku widocznych na ¹H NMR zanieczyszczeń. Tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu uzyskano w postaci kremowego ciała stałego (1,71 g) z wydajnością 82%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (s, 9H), 6.06 (s, 2H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.74, 56.08, 84.63, 90.66, 163.57, 163.86 ppm.

Temperatura topnienia: 152-153°C (literatura [28]: 160-170°C)

Otrzymywanie tlenku 2,4,6-trimetylobenzaldehydu (J21)



Przepis literaturowy [28]

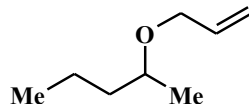
W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia oraz chłodnicę zwrotną, umieszczono oksym 2,4,6-trimetylobenzaldehydu (2,04 g; 12,5 mmol) i 2N roztwór wodorotlenku sodu (25 mL). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano, po uzyskaniu klarownego roztworu umieszczono w łaźni wodno-lodowej. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury 0°C, wkraplano roztwór bromu (0,64 mL; 2 g; 12,5 mmol) w tetrachlorometanie (20 mL) przez 1 godzinę. Po wkropleniu bromu, mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną ekstrahowano 3-krotnie eterem dietylowym (3 x 50 mL). Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Następnie odsączono środek suszący, a z przesączu odparowano eter dietylowy na wyparce rotacyjnej (temperatura łaźni wodnej nie przekraczała 40°C). Surowy produkt krystalizowano z metanolu. Tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu uzyskano w postaci białego ciała stałego (1,60 g) z wydajnością 79%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 6.88 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.59, 21.30, 110.93, 128.25, 140.90, 141.55 ppm.

Temperatura topnienia: 111-112°C (literatura [28]: 110-112°C)

4. 5. Otrzymywanie eteru alilowo-1-metylobutyłowego



(J22)

Przepis własny

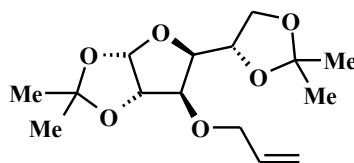
Do kolby trójszyjnej o pojemności 500 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu), wprowadzono 2-pentanol (23,9 mL; 19,36 g; 0,22 mol), sproszkowany wodorotlenek sodu (44 g; 1,1 mol) i wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (4,4 g; 13 mmol). Do intensywnie mieszanej mieszaniny reakcyjnej powoli wkraplano, w ciągu 20 minut bromek allilu (190 mL; 2,2 mol; 10 eq). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano i utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Po tym czasie dodano kolejną porcję wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego (4,4 g; 13 mmol) i sproszkowany wodorotlenek sodu (44 g; 1,1 mol), mieszanie i ogrzewanie kontynuowano przez kolejne 2 godziny. Po zakończeniu reakcji, warstwę organiczną zdekantowano znad osadu, a osad w kolbie przemyto heksanem poprzez dekantację (2 x 50 mL). Połączone warstwy organiczne ekstrahowano wodą (6 x 300 mL), a potem suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Na następny dzień odsączono środek suszący i dodano węgiel aktywny Norit CN-1 (3g). Po 24 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, z mieszaniny odparowano na wyparce rotacyjnej lotne frakcje, a pozostałość poddano destylacji. Produkt uzyskano w postaci bezbarwnego oleju (18 g, $T_{\text{wz.}} = 130^\circ\text{C}$; literatura [327]: $T_{\text{wz.}} = 130,2\text{-}130,5^\circ\text{C}$) z wydajnością 64%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H), 3.43 (dq, J = 12.4 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 3.91 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 4.02 (ddt, J = 12.7 Hz, J = 5.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 5.13 (ddd, J = 10.4 Hz, J = 3.1 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 5.25 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 3.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 5.6 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.28, 19.75, 18.88, 39.01, 74.82, 69.47, 116.59, 135.76 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [327].

4. 6. Otrzymywanie 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -D-glukofuranozy

(J23)



Przepis własny

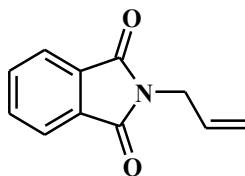
Do kolby dwuszyjnej o pojemności 50 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozę (5 g; 19,2 mmol), tetrahydrofuran (12 mL), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (0,652 g; 1,92 mmol) oraz sproszkowany wodorotlenek sodu (3,84 g; 96 mmol). Do intensywnie mieszanej mieszaniny reakcyjnej wkroplono bromek allilu (4,2 mL; 5,81 g; 48 mmol; 2,5 eq). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano i utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Po tym czasie dodano kolejną porcję wodorosiarczanu(VI) tetrabutylamoniowego (0,652 g; 1,92 mmol) oraz sproszkowany wodorotlenek sodu (3,84 g; 96 mmol). Po dodaniu reagentów, mieszaninę mieszano przez kolejne 2 godziny w temperaturze wrzenia. Po zakończeniu reakcji, z mieszaniny odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano chlorek metylenu (25 mL), a następnie przeprowadzono ekstrakcję za pomocą wody (6 x 25 mL). Warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, po usunięciu środka suszącego na wyparce rotacyjnej odparowano chlorek metylenu. 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -D-glukofuranozę (**J23**) uzyskano w postaci żółtego oleju (5,28 g) z wydajnością 72%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 8.6 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.6 Hz, J = 6.3 Hz, 1H), 4.09-4.13 (m, 3H), 4.30 (dt, J = 7.4 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.4 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 17.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 17.3 Hz, J = 10.4 Hz, J = 5.5 Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.51, 26.34, 26.90, 26.93, 67.39, 71.43, 72.59, 81.28, 81.50, 82.89, 105.34, 109.03, 111.84, 117.36, 134.27 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [422].

4. 7. Otrzymywanie *N*-alliloftalimidu

(J24)



Przepis literaturowy [205]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną oraz płaszcz grzewczy umieszczono alliloaminę (18,71 mL; 0,25 mol; 1,5 eq), bezwodnik ftalowy (24,81 g; 0,1675 mol) oraz lodowaty kwas octowy (100 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Następnie lotne frakcje odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Surowy produkt krystalizowano z etanolu (60 mL). Otrzymano *N*-alliloftalimid (J24) (18,79 g) w postaci białego ciała stałego z wydajnością 60%.

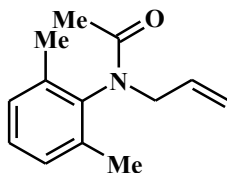
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.27 (dt, J = 5.7 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 10.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 17.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 40.13, 117.82, 123.39, 131.63, 132.19, 134.07, 167.99 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [331, 332, 334, 423].

Temperatura topnienia: 70°C (literatura [331]: 68-69°C; literatura [334]: 72-74°C)

4. 8. Otrzymywanie *N*-allilo-*N*-aryloacetamidów

Otrzymywanie N-allilo-N-(2,6-dimetylofenylo)acetamidu (J25)



Przepis własny, związek nie jest znany w literaturze

Do kolby dwuszyjnej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz w chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono *N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (24,48 g; 0,15 mola), 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu (37,5 mL; 0,47 mola), wodorosiarczan(VI)

tetrabutylamoniowy (0,51 g; 15 mmol; 10% mol.) oraz nadmiar chlorku allilu (37,5 mL; 0,45 mola; 3 eq) Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia na łaźni wodnej przez 5 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano wody destylowanej (75 mL) i oddestylowano nadmiar chlorku allilu na wyparce rotacyjnej. Pozostałość ekstrahowano dwukrotnie heksanem (2 x 75 mL), a połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszającego, do przesączu dodano węgiel aktywny Norit CN-1 (3g). Po 24 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, zawiesinę przesączono, a z przesączu odparowano heksan na wyparce rotacyjnej. *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (**J25**) uzyskano w postaci żółtego oleju (17,07 g) z wydajnością 56%.

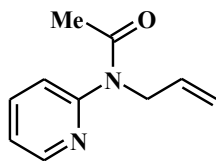
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.16 (s, 6H, 2xCH₃), 4.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.99 (dd, J = 10.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.02 (dd, J = 17.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.88 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.04-7.08 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.08-7.12 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.36 (2xCH₃), 21.73 (C(O)CH₃), 51.31 (CH₂CH=CH₂), 118.39 (CH₂CH=CH₂), 128.09, 128.90 (C_{Ar}), 133.09 (CH₂CH=CH₂), 136.09, 140.47 (C_{Ar}), 170.52 (C(O)CH₃) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 204.14 [M+H]⁺, 226.12 [M+Na]⁺, 429.25 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₃H₁₇NONa [M+Na]⁺ 226.1208 znaleziono 226.1208.

Otrzymywanie *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamidu (**J26**)



Przepis własny, związek nie jest znany w literaturze

Do kolby dwuszyjnej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz w chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono *N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (13,72 g; 0,10 mol), 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu (25 mL; 0,31 mol), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (0,34 g; 10 mmol; 10% mol.) oraz nadmiar chlorku allilu (25 mL; 0,30 mol; 3 eq). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia na łaźni wodnej przez 5 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano wody destylowanej (50 mL) i odparowano nadmiar chlorku allilu na próżniowej wyparce rotacyjnej. Pozostałość ekstrahowano

dwukrotnie chlorkiem metylenu (2 x 50 mL), a połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, z przesączu odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej. Do pozostałości dodano mieszaninę heksan-benzen (50 mL; 50 mL) oraz węgiel aktywny Norit CN-1 (2g). Po 24 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, zawiesinę przesączono na bibule filtracyjnej. Do przesączu ponownie dodano węgiel aktywny Norit CN-1 (2g) i mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, zawiesinę przesączono, a z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, używając jako eluent układ octan etylu/heksan w stosunku objętościowym 2/3. *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-yl)acetamid (**J26**) uzyskano w postaci żółtego oleju (9,39 g) z wydajnością 53%.

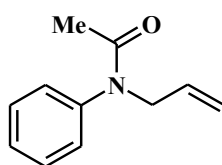
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.03 (s, 3H, C(O)CH₃), 4.44 (d, 2H, J = 5.6 Hz, CH₂CH=CH₂), 5.06 (dd, J = 10.3 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.08 (dd, J = 17.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.85 (ddt, J = 17.2 Hz, J = 10.3 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.15 (dd, J = 7.0 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.24 (s, 1H, C_{Ar-H}), 7.70 (td, J = 7.9 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 8.45 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.21 (C(O)CH₃), 50.38 (CH₂CH=CH₂), 117.09 (CH₂CH=CH₂), 121.30, 121.98 (C_{Ar}), 133.46 (CH₂CH=CH₂), 138.13, 149.04 (C_{Ar}), 155.31 (N-C-N), 170.34 (CO) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 176 [M]⁺, 177 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₀H₁₂N₂O [M]⁺ 176.0950 znaleziono 176.0952.

Otrzymywanie N-allilo-N-fenylacetamidu (J27)



Przepis literaturowy [193, 204]

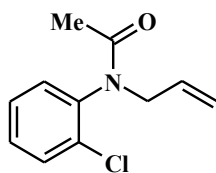
Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono *N*-fenylacetamid (20,25 g; 0,15 mol), 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu (37,5 mL; 0,47 mol), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (0,51 g; 15 mmol; 10% mol.) oraz nadmiar chlorku allilu (37,5 mL;

0,45 mol; 3 eq). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia na łaźni wodnej przez 5 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano wodę (75 mL) i oddestylowano na wyparce rotacyjnej nadmiar chlorku allilu. Pozostałość uzyskaną w kolbie ekstrahowano 2-krotnie heksanem (2 x 75 mL), połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, z przesączu odparowano lotne frakcje na próżniowej wyparce rotacyjnej. Surowy produkt krystalizowano z etanolu (25 mL). *N*-allilo-*N*-fenyloacetamid (**J27**) uzyskano w postaci lekko żółtego ciała stałego (19,97 g) z wydajnością 76%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.86 (s, 3H), 4.30 (dt, J = 6.3 Hz, J = 1.1 Hz, 2H), 5.07 (dq, J = 17.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 10.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 5.86 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.74, 52.05, 117.82, 127.91, 128.14, 129.61, 133.21, 143.06, 170.12 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [204].

Otrzymywanie N-allilo-N-(2-chlorofenylo)acetamidu (J28)



Przepis literaturowy [193, 204]

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 100 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono *N*-(2-chlorofenylo)acetamid (16,96 g; 0,10 mol), 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu (25 mL; 0,31 mol), wodorosiarczan(VI) tetrabutylamonowy (0,34 g; 10 mmol; 10% mol.) oraz nadmiar chlorku allilu (25 mL; 0,30 mol; 3 eq). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia na łaźni wodnej przez 5 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano wodę (50 mL) i oddestylowano na wyparce rotacyjnej nadmiar chlorku allilu. Pozostałość uzyskaną w kolbie ekstrahowano 2-krotnie heksanem (2 x 50 mL), połączone ekstrakty suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, do przesączu dodano węgiel aktywny Norit CN-1 (3g). Po 24 godzinach mieszania zawiesinę przesączono na sączku karbowanym, a z przesączu odparowano heksan na próżniowej wyparce rotacyjnej. *N*-allilo-

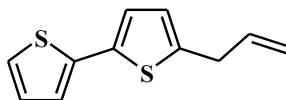
N-(2-chlorofenylo)acetamid (**J28**) uzyskano w postaci żółtego oleju (15,52 g) z wydajnością 74%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.81 (s, 3H), 3.82 (ddd, J = 14.7 Hz, J = 7.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 4.69 (ddd, J = 14.7 Hz, J = 5.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 2.8 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 10.1 Hz, J = 2.2 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 5.86 (dddd, J = 17.1 Hz, J = 10.1 Hz, J = 7.4 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.24, 50.88, 118.41, 127.92, 129.59, 130.63, 130.92, 132.83, 133.33, 139.86, 170.13 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [336].

4. 9. Otrzymywanie 5-allilo-2,2'-bitiofenu (5-(2-propenylo)-2,2'-bitiofenu)

(**J29**)



Przepis literaturowy [321, 337]

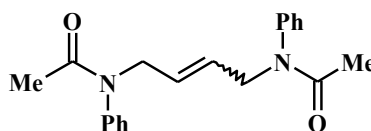
W kolbie dwuszyjnej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bublerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 2,2'-bitiofen (2 g; 12,03 mmol; 0,8 eq), heksan (100 mL) oraz eter dietylowy (40 mL). Roztwór nasycono argonem, a następnie ochłodzono w łaźni wodno-lodowej do temperatury poniżej 0°C. Utrzymując temperaturę poniżej 0°C wkraplano poprzez septum za pomocą strzykawki *n*-butylolit w heksanie (6,02 mL; 9,62 mmol). Po wprowadzeniu *n*-butylolitu usunięto łaźnię wodno-lodową i po osiągnięciu przez mieszaninę temperatury pokojowej dodano kroplami przez septum za pomocą strzykawki bromek allilu (1,04 mL; 12,03 mmol). Mieszanina reakcyjna zmieniła zabarwienie na żółte, a po 24 godzinach intensywnego mieszania na kolor pomarańczowy. Po kolejnych 24 godzinach na ciemnopomarańczowy, brązowy. Postęp reakcji monitorowano za pomocą analizy TLC. Po 72 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę przesączono, osad wyrzucono do odpadów a, z przesączu na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent heksan. 5-allilo-2,2'-bitiofen (**J29**) uzyskano w postaci żółtego oleju (1,66 g) z wydajnością 67%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.57 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.2 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 10.0 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 16.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 6.01 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.0 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 3.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 3.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.1 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.41, 116.59, 123.20, 123.59, 123.94, 125.40, 127.74, 135.75, 136.18, 137.82, 142.30 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [321].

4. 10. Otrzymywanie 1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu

(J30)



Przepis opracowany we współpracy z UAM, związek nie jest znany w literaturze

Do naczynia typu Schlenk w atmosferze argonu wprowadzono suchy chlorek metylenu (15 mL) i *N*-allylo-*N*-fenyloacetamid (2 mL; 1,894 g; 116 mmol). Po ogrzaniu roztworu do temperatury 40°C, dodano katalizator Hoveyda-Grubbsa drugiej generacji (0,506 g; 0,808 mmol; 7% mol.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przez 24 godziny w temperaturze 40°C. Następnie mieszaninę zatężono poprzez odparowanie rozpuszczalnika pod próżnią. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako fazę stacjonarną żel krzemionkowy (silica MN60). W pierwszym etapie, stosując jako fazę ruchomą heksan, usunięto katalizator Hoveyda-Grubbsa drugiej generacji, następnie stosowano mieszaninę heksan/chlorek metylenu (na początku w stosunku objętościowym 3/1, a później 1/1), związek z kolumny zmyto chlorkiem metylenu. Po rekrytalizacji z heksanu, uzyskano czysty produkt w postaci białego ciała stałego (1,496 g) z wydajnością 80%, stosunek izomerów *E/Z* = 12,0.

izomer *E*: **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 1.81 (s, 6H, 2xC(O)CH₃), 4.22 (d, J = 4.1 Hz, 4H, NCH₂CH=CHCH₂N), 5.53 (m, 2H, NCH₂CH=CHCH₂N), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 4H, C_{Ar-H}), 7.30-7.40 (m, 6H, C_{Ar-H}) ppm.

izomer *E*: **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ = 22.79 (C(O)CH₃), 50.78 (NCH₂CH=CHCH₂N), 127.97, 128.26, 128.75, 129.68 (C_{Ar}), 142.93 (NCH₂CH=CHCH₂N), 170.14 (2xC(O)CH₃) ppm.

izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.78 (s, 6H, $2\times\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 5.57 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 6.98-7.10 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.30-7.52 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

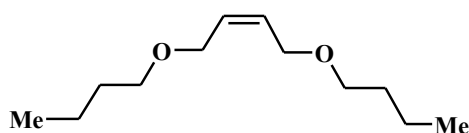
izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.69 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 45.50 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 128.04, 128.19, 128.75, 129.74 (C_{Ar}), 142.93 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 170.09 ($2\times\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) ppm.

MS (ESI^+) m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 345.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.1754 znaleziono 323.1752.

4. 11. Otrzymywanie (Z)-1,4-dibutoksybut-2-enu

(J31)



Przepis literaturowy [326]

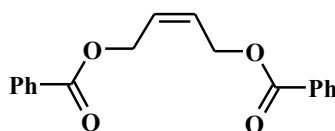
Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono (Z)-2-buten-1,4-diol (15 mL; 0,17 mol), 1-chlorobutan (150 mL; 1,43 mol; 4,2 eq) i wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (2,88 g; 8,5 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i dodawano porcjami sproszkowany wodorotlenek sodu (34 g; 0,85 mol). Następnie po 1 godzinie utrzymywania mieszaniny w stanie wrzenia dodano kolejną porcję sproszkowanego wodorotlenku sodu (34 g; 0,85 mol) i wodorosiarczan(VI) tetrabutylamoniowy (2,88 g; 8,5 mmol). Po 2 godzinach zakończono ogrzewanie, a mieszaninę reakcyjną pozostawiono do następnego dnia. Warstwę organiczną zdekantowano znad osadu, a osad przemyto heksanem (2 x 50 mL). Połączone warstwy organiczne ekstrahowano wodą (8 x 100 mL). Następnie warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczany(VI) magnezu. Po usunięciu środka suszającego z mieszaniny odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Do uzyskanej pozostałości dodano heksan (100 mL) i węgiel aktywny Norit CN-1 (6 g). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Zawiesinę przesączono przez bibułę, a z filtratu na wyparce rotacyjnej odparowano heksan. Pozostałość poddano destylacji próżniowej. Otrzymano (Z)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**) (16 g; $T_{\text{wzr.}}$ = 139°C, p = 27 Torr) w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 47%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 6H, 2xCH₃(CH₂)₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 1.31-1.40 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 1.50-1.57 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 4.01 (d, J = 4.7 Hz, 4H, OCH₂CH=CHCH₂O), 5.67 (td, J = 3.6 Hz, J = 1.8 Hz, 2H, OCH₂CH=CHCH₂O) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.93 (2xCH₃(CH₂)₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 19.46 (2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 31.97 (2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 66.60 (OCH₂CH=CHCH₂O), 70.33 (2xCH₃CH₂CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 129.56 (OCH₂CH=CHCH₂O) ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [326].

4. 12. Otrzymywanie dibenzoesanu (Z)-2-buten-1,4-diyłu

(J32)



Przepis literaturowy [300]

Do kolby okrągłodennej wprowadzono (Z)-2-buten-1,4-diol (5 mL; 60,5 mmol) i pirydynę (40 mL; 470 mmol), a następnie powoli, małymi porcjami dodawano chlorek benzoilu (20 mL; 172 mmol), ponieważ reakcja była silnie egzotermiczna i zachodziła bardzo gwałtownie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po oziębieniu do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną przeniesiono do kolby stożkowej, dodano 10% roztwór wodorowęglanu(VI) sodu (125 mL) i wytrząsano energicznie przez 10 minut. Następnie kolbę z roztworem umieszczono w łaźni wodno-lodowej, wytrącił się osad, który odsączono na szklanym spieku G3 i przemyto 3-krotnie wodą z lodem (3 x 25 mL). Surowy produkt krystalizowano z eteru naftowego. Dibenzoesan (Z)-2-buten-1,4-diyłu (J32) uzyskano w postaci jasnopomarańczowych kryształów (14,52 g) z wydajnością 81%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.01 (dd, J = 4.0 Hz, J = 1.2 Hz, 4H, OCH₂CH=CHCH₂O), 5.95 (dd, J = 4.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, OCH₂CH=CHCH₂O), 5.96 (dd, J = 4.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, OCH₂CH=CHCH₂O), 7.41-7.46 (m, 4H, C_{Ar-H}), 7.53-7.58 (m, 2H, C_{Ar-H}), 8.06 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.3 Hz, 4H, C_{Ar-H}) ppm.

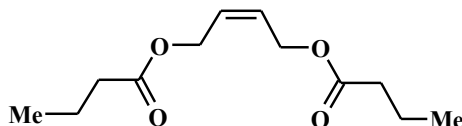
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 60.67 (OCH₂CH=CHCH₂O), 128.48 (OCH₂CH=CHCH₂O), 128.50, 129.77, 130.09, 133.17 (C_{Ar}), 166.42 (2xCO) ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [339].

MS (ESI⁺) m/z 319.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₁₈O₄Na [M+Na]⁺ 319.0941 znaleziono 319.0940.

4. 13. Otrzymywanie dibutenianu (Z)-2-buten-1,4-dylu

(J33)



Zmodyfikowany przepis literaturowy [300], związek nie jest znany z literatury

Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną wprowadzono (Z)-2-buten-1,4-diol (10 mL; 10,7 g; 121 mmol) oraz pirydynę (80 mL). Następnie powoli dodawano chlorek butyrylu (30 mL; 30,54 g; 287 mmol), ponieważ reakcja była silnie egzotermiczna i zachodziła bardzo gwałtownie. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano na płaszczu grzewczym, pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Po oziębieniu do temperatury pokojowej, mieszaninę przeniesiono do kolby stożkowej i dodano 10% roztwór kwaśnego węglanu potasu (250 mL). Uzyskaną mieszaninę energicznie wytrząsano przez 10 minut, później przeniesiono do rozdzielacza i dodano chlorek metylenu (100 mL). Fazę wodną przeniesiono do pojemnika na odpady, natomiast fazę organiczną przemyto wodą destylowaną (2 x 100 mL), a następnie suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przesączono a lotne frakcje odparowano na próżniowej wyparce rotacyjnej. Do surowego produktu dodano heksan (100 mL) oraz węgiel aktywny Norit CN-1 (1,9 g). Po 24 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej zawiesinę przesączono na sączku karbowanym, a heksan odparowano na wyparce rotacyjnej. Dibutenian (Z)-2-buten-1,4-dylu (**J33**) uzyskano w postaci żółtego oleju (18,86 g) z wydajnością 68,3%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, 2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 1.58-1.67 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 2.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 4.64-4.67 (m, 4H, OCH₂CH=CHCH₂O), 5.71 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, OCH₂CH=CHCH₂O), 5.72 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, OCH₂CH=CHCH₂O) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.70 (2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 18.46 (2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 36.12 (2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₃H₇)), 59.87 (OCH₂CH=CHCH₂O), 128.18 (OCH₂CH=CHCH₂O), 173.38 (2xCO) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 251.13 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₂H₂₀O₄Na [M+Na]⁺ 251.1259 znaleziono 251.1262.

4. 14. Otrzymywanie kompleksu rutenu(II) - $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$

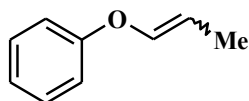
Przepis literaturowy [340, 341, 424]

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną, płaszcz grzewczy oraz rurkę do przepuszczania argonu umieszczono trifenylofosfinę (5,24 g; 0,02 mol) w 2-metoksyetanolu (100 mL) (najpierw przez około 20 minut przepuszczano strumień argonu przez 2-metoksyetanol, a później wprowadzono trifenylofosfinę, która na powietrzu się utlenia). Po włączeniu mieszadła mechanicznego, przez mieszaninę reakcyjną przepuszczano szybki strumień argonu przez około 5 min. Następnie włączono grzanie i argon przepuszczano powoli, aż do końca syntezy. W momencie, gdy mieszanina zaczęła łagodnie wrzeć wprowadzano do niej szybko, kolejno przez chłodnicę zwrotną: ciepły nasycony argonem roztwór chlorku rutenu(III) (0,78 g; 0,003 mol) w 2-metoksyetanolu (50 mL) (zużyto dodatkowo około 30 mL nasyconego argonem 2-metoksyetanolu do przemycia chłodnicy) i nasycony argonem 40% wodny roztwór metanalu (60 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia, intensywnie mieszając przez 10 minut. Następnie po ochłodzeniu do temperatury pokojowej uzyskany osad odsączono na szklanym lejku ze spiekem G3. Osad przemywano kolejno: 3-krotnie 2-metoksyetanołem (3 x 10 mL), 3-krotnie etanołem (3 x 10 mL) i na samym końcu heksanem (10 mL). Otrzymany produkt suszono na próżniowej wyparce rotacyjnej w temperaturze łaźni wodnej nieprzekraczającej 50°C pod ciśnieniem 30 Torr. Chlorohydrydokarbonyltris(trifenylofosfina)rutenu(II) uzyskano w postaci fioletowo-szarego ciała stałego (2,57 g) z wydajnością 90%.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ = 12.96 (m, 1P, P-Ru), 39.00 (s, 2P, P-Ru-P) ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [424].

4. 15. Otrzymywanie układów *O*-(1-propenyłowych)

*Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenyłowego) (J34)*



W szklanej, zakręcanej fiolce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (106,7 mg; 0,112 mmol) oraz eter allilowo-fenyłowy (3,09 mL; 3 g; 22,4 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono fiolkę i umieszczono

w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Produkt uzyskano w postaci lekko żółtego oleju (2,97 g; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,41. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddykcji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

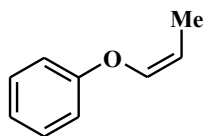
izomer Z: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 3H), 4.90 (dq, *J* = 6.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (dq, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 2H) ppm.

izomer Z: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.49, 107.57, 116.29, 122.46, 129.67, 141.00, 157.67 ppm.

izomer E: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 3H), 5.39 (dq, *J* = 12.1 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.43 (dq, *J* = 12.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 2H) ppm.

izomer E: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.37, 108.39, 116.41, 122.48, 129.67, 142.10, 157.57 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [425].

Otrzymywanie eteru (Z)-fenylo-(1-propenyłowego) (J34a)



W szklanej, szczelnie zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, umieszczono sproszkowany wodorotlenek potasu (220 mg; 3,9 mmol), eter 18-korona-6 (40 mg; 0,15 mmol), eter allilowo-fenyłowy (0,18 mL; 0,17 g; 1,29 mmol) oraz benzen (4 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przepuszczano przez 5 minut), szczelnie zakręcono i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie dodano benzen (7 mL) i przeprowadzono ekstrakcję przy użyciu solanki (4 x 10 mL). Warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, odsączono środek suszący i odparowano benzen na wyparce rotacyjnej. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (169 mg; 98%), izomer Z. Dane spektroskopowe zgodne są z danymi uzyskanymi dla związku (**J34**). Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [425].

Ogólna procedura otrzymywania eterów (E + Z)-alkilowo-(1-propenyłowych) (J35-J40)

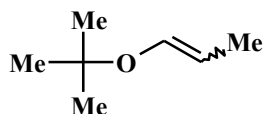
W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono [RuClH(CO)(PPh₃)₃] (6,14 mg; 0,00645 mmol; 0,5% mol) oraz eter allilowo-alkilowy^{a)b} (1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut

przepuszczano strumień argonu), fiolkę szczelnie zakręcono i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 100°C^{a)} lub 120°C^{b)} na 3 godziny. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

^{a)} eter allilowo-*tert*-butylowo, eter allilowo-*n*-butylowy, eter allilowo-1-metylobutylowy, eter allilowo-decyłowy;

^{b)} eter allilowo-glicydyłowy, 1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(allilo)- α -D-glukofuranoza.

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-*tert*-butylowo-(1-propenylowego) (J35)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (146 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,38.

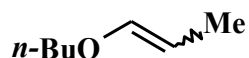
izomer *Z*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (s, 12H), 1.56 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 3H), 4.44 (dq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.15 (dq, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H) ppm.

izomer *Z*: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.32, 28.08, 75.41, 102.50, 139.52 ppm.

izomer *E*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 12H), 1.53 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 3H), 4.95 (dq, *J* = 12.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.20 (dq, *J* = 12.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H) ppm.

izomer *E*: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.71, 28.04, 75.44, 103.31, 140.61 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [426, 427].

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-*n*-butylowo-(1-propenylowego) (J36)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (146 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,87.

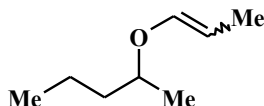
izomer *E*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.54 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.75 (dq, *J* = 12.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.20 (dq, *J* = 12.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H) ppm.

izomer *E*: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.69, 13.94, 19.31, 31.55, 69.00, 98.33, 146.81 ppm.

izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.35 (dq, J = 6.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 5.93 (dq, J = 6.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.27, 13.93, 19.16, 32.01, 71.91, 100.80, 145.77 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [428].

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-1-metylobutylo-(1-propenyłowego) (J37)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (164 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,41.

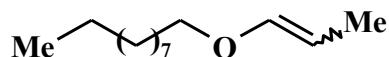
izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 3.66-3.73 (m, 1H), 4.35 (dq, J = 6.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 5.96 (dq, J = 6.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.41, 14.19, 18.74, 20.43, 38.96, 77.48, 100.83, 144.69 ppm.

izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.84 (dq, J = 12.3 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (dq, J = 12.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.64, 14.16, 18.79, 20.10, 38.79, 76.24, 100.33, 145.72 ppm.

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-decylo-(1-propenyłowego) (J38)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (253 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,68.

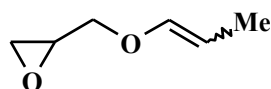
izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (m, 14H), 1.58 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.36 (dq, J = 6.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 5.93 (dq, J = 6.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.31, 14.23, 22.83, 25.98, 29.48, 29.54, 29.71, 29.95, 32.06, 72.25, 100.81, 145.78 ppm.

izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (m, 14H), 1.54 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.5 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.75 (dq, J = 12.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (dq, J = 12.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.72, 14.23, 22.83, 26.16, 29.52, 29.56, 29.73, 29.95, 32.06, 69.33, 98.32, 146.83 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [211].

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-glicydylowo-(1-propenylowego) (*J39*)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (146 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,67.

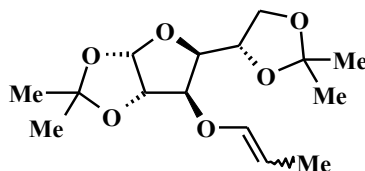
izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 12.1 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (dq, J = 6.9 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 5.96 (dq, J = 6.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.21, 44.21, 50.71, 72.11, 101.94, 145.45 ppm.

izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 11.5 Hz, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.5 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 4.79 (dq, J = 12.5 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (dq, J = 12.5 Hz, J = 1.6 Hz, 1H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.49, 44.49, 50.27, 69.65, 99.58, 146.26 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [211].

Otrzymywanie (*E* + *Z*)-1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(1-propenyl)- α -*D*-glukofuranozy (*J40*)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci lekko-żółtego oleju (383 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,38.

izomer Z: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 4.02 (dd, J = 8.5 Hz, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (dd,

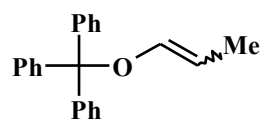
$J = 8.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.51 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.02 (dq, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.38, 25.43, 26.38, 26.93, 26.94, 67.21, 72.49, 80.94, 83.25, 83.05, 103.48, 105.34, 109.22, 112.15, 144.07$ ppm.

izomer E: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.56 (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 3H), 4.00 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.94 (dq, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.15 (dq, $J = 12.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.55, 25.45, 26.38, 26.89, 26.98, 67.24, 72.34, 80.66, 81.21, 82.35, 101.91, 105.28, 109.26, 112.03, 144.78$ ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [229].

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-trifenylometylowo-(1-propenyłowego) (*J41*)



W szklanej, zakręcanej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (24,6 mg; 0,0258 mmol), eter allilowo-trifenylometylowy (387 mg; 1,29 mmol) oraz deuterowany benzen (1,3 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), fiołkę szczelnie zakręcono i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 80°C na 3 godziny. Produkt uzyskano w postaci szarego ciała stałego (383 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,22. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddykcji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

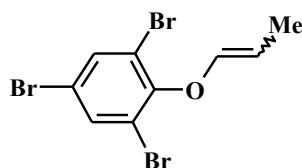
izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.79$ (dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 3H), 4.45 (dq, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.00 (dq, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.27-7.48 (m, 15H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.85, 88.45, 102.09, 127.34, 127.97, 128.78, 141.20, 144.46$ ppm.

izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.47$ (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (dq, $J = 12.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.03 (dq, $J = 12.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27-7.48 (m, 15H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.76, 88.49, 103.42, 127.31, 127.95, 128.91, 142.23, 144.27$ ppm.

Otrzymywanie eteru (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylo)-(1-propenylowego) (**J42**)



W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (61,4 mg; 0,00645 mmol; 5% mol.), eter allilowo-(2,4,6-tribromofenyloowy) (478 mg; 1,29 mmol) oraz ksylen (4 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono fiołkę i umieszczono w termostatowanej łaźni olejowej w temperaturze 140°C na 4 godziny. Produkt uzyskano w postaci szarego ciała stałego (473 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,06. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 4.88 (dq, J = 12.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 6.31 (dq, J = 12.5 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.14, 104.37, 118.29, 118.61, 135.24, 143.25, 151.40 ppm.

izomer *Z*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.80 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 4.81 (dq, J = 6.9 Hz, J = 6.1 Hz, 1H), 5.95 (dq, J = 6.1 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H) ppm.

izomer *Z*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.56, 105.97, 118.29, 118.61, 135.16, 142.79, 151.40 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [233].

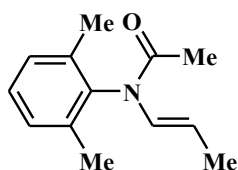
4. 16. Otrzymywanie układów *N*-(1-propenylowych)

Ogólna procedura otrzymywania (*E* + *Z*)-*N*-arylo-*N*-(1-propenylo)acetamidów (**J43-J45**)

W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (6,14 mg; 0,00645 mmol) i *N*-allilo-*N*-aryloacetamid^{a)} (1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), fiołkę szczelnie zakręcono i umieszczono w termostatowanej łaźni olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

^{a)} *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (**J25**); *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (**J26**), *N*-allilo-*N*-fenyloacetamid (**J27**); *N*-allilo-*N*-(2-chlorofenylo)acetamid (**J28**).

Otrzymywanie (*E*)-*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamidu (*J43*)



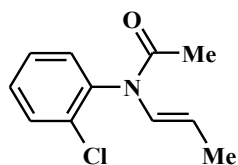
Związek nie jest znany w literaturze

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (259 mg, 99%); izomer *E*.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.6 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.73 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.12 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 4.32 (dq, J = 14.3 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 7.12-7.16 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.17-7.23 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.39 (dq, J = 14.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.06 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 17.49 ($2\times\text{CH}_3$), 22.14 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 107.15 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 125.69 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 128.62, 129.05, 136.31, 137.46 (C_{Ar}), 168.41 (CO) ppm.

Otrzymywanie (*E*)-*N*-(2-chlorofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamidu (*J44*)

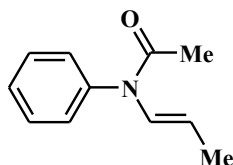


Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (268 mg; 99%); izomer *E*.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.61 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (dq, J = 14.3 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (dq, J = 14.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.12, 22.68, 108.57, 127.38, 128.45, 130.19, 131.01, 133.66, 137.55, 168.12 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [204].

Otrzymywanie (*E*)-*N*-fenylo-*N*-(1-propenylo)acetamidu (*J45*)

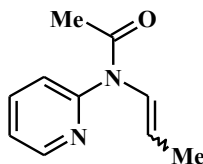


Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (224 mg; 99%); izomer *E*.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.39 (dq, J = 14.0 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.46 (dq, J = 14.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 3H) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.07, 23.16, 109.19, 128.50, 128.87, 128.99, 129.90, 140.13, 168.18 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [204].

Otrzymywania (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamidu (*J46*)



Związek nie jest znany w literaturze

W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, umieszczono chlorohydrydotris(trifenylfosfina)ruten(II) (61,4 mg; 0,0645 mmol; 5% mol), *N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(2-propenylo)acetamid (227 mg; 1,29 mmol) oraz deuterowany benzen (1,3 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono fiołkę i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zatężono na wyparce rotacyjnej. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (222 mg) z wydajnością 98%, stosunek izomerów *E/Z* = 5,0. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

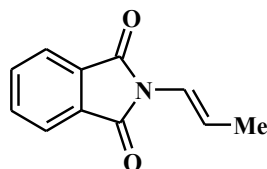
izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.63 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.5 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.88 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 4.48 (dq, J = 14.3 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 7.25 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.27 (dq, J = 14.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 7.33 (dd, J = 7.5 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.84 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.61 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.93 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 22.79 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 109.87 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 123.29, 123.31 (C_{Ar}), 128.13 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 138.78, 149.84, 153.06 (C_{Ar}), 167.72 (CO) ppm.

izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.7 Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 2.17 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 5.46 (dq, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.54 (dq, J = 8.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 7.13 (dd, J = 7.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.24 (s, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.72 (td, J = 7.6 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.45 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 11.88 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 23.19 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 113.82 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 120.45, 121.09 (C_{Ar}), 128.07 ($\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 137.79, 148.28, 151.56 (C_{Ar}), 167.64 (CO) ppm.

Otrzymywanie (*E*)-*N*-(1-propenylo)ftalimidu (J47)



Przepis własny

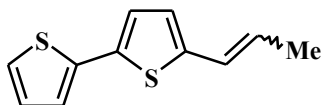
W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono chlorohydrydotris(trifenylfosfina) ruten(II) (0,509 g; 0,534 mmol; 1 mol%) i *N*-alliloftalimid (10 g; 53,4 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (strumień argonu przepuszczano przez 5 minut), szczelnie zamknięto i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 140°C na 3 godziny. Po zakończeniu reakcji surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. (*E*)-*N*-(1-propenylo)ftalimid uzyskano w postaci żółtych kryształków (9,80 g) z wydajnością 98%, izomer *E*.

zomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.84 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 6.53-6.63 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 2H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.39, 118.06, 118.42, 123.51, 131.77, 134.32, 166.73 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [429].

4. 17. Otrzymywanie układów C-(1-propenyłowych)

Otrzymywanie (E + Z)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofenu (J48)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono nasycony argonem roztwór 5-allilo-2,2'-bitiofenu (1,06 g; 5,4 mmol) w benzenie (30 mL). Następnie dodano $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (105 mg; 0,11 mmol; 2% mol), mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 60°C przez 24 godziny. Później z mieszaniny reakcyjnej odparowano benzen na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując heksan jako eluent. (E + Z)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofen (**J48**) uzyskano w postaci żółtego oleju (1,05 g, 99%), stosunek izomerów E/Z = 9,0.

izomer E: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.89 (dd, J = 6.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 6.08 (dq, J = 15.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 15.6 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 3.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1 Hz, J = 0.9 Hz, 1H).

izomer Z: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 5.73 (dq, J = 11.4 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 11.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 3.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1 Hz, J = 0.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.32, 18.52, 123.46, 123.85, 123.88, 124.17, 124.40, 124.43, 124.98, 126.10, 127.85, 127.92, 134.88, 136.49, 137.80, 142.23 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [321].

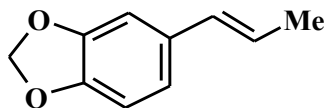
Ogólna procedura otrzymywania pochodnych arylo-(1-propenyłowych) (J49-J51)

W szklanej, zakręcanej fiolce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (6,14 mg; 0,00645 mmol; 0,5% mol) oraz związek allilowy^{a)} (1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono i umieszczono w termostatowanej łaźni

olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

a) 1-allilo-3,4-metylenodioksybenzen, 1-allilopentafluorobenzen, allilobenzen

Otrzymywanie (E)-1-(1-propenylo)-3,4-metylenodioksybenzenu (J49)

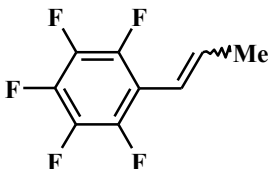


Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (207 mg, 99%); izomer *E*.

izomer *E*: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.88 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 5.94 (s, 2H), 6.09 (dq, J = 15.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 6.34 (dq, J = 15.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.91 (s, 1H) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.43, 101.01, 105.46, 108.31, 120.17, 124.02, 130.69, 132.63, 146.63, 148.04 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [209].

Otrzymywanie (E + Z)-pentafluoro-(1-propenylo)benzenu (J50)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (266 mg, 99%); stosunek izomerów *E/Z* = 14,8.

izomer *Z*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.71 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.7 Hz, 3H), 6.09-6.12 (m, 1H), 6.18 (dq, J = 11.3 Hz, J = 6.8 Hz, 1H) ppm.

izomer *Z*: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.49 (s, 1C), 111.89 (td, J = 19.1 Hz, J = 3.8 Hz, 1C), 113.74 (s, 1C), 135.26 (bs, 1C), 137.13-139.19 (m, 2C), 140.42 (ddt, J = 252.8 Hz, J = 13.5 Hz, J = 5.1 Hz, 1C), 144.11 (dddd, J = 247.0 Hz, J = 14.9 Hz, J = 7.8 Hz, J = 3.8 Hz, 2C) ppm.

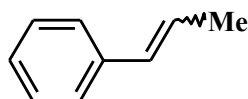
izomer *Z*: ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = -163.07 (dt, J = 22.8 Hz, J = 8.3 Hz, 2F), -156.60 (t, J = 20.8 Hz, 1F), -139.87 (dd, J = 22.5 Hz, J = 8.2 Hz, 2F) ppm.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.98 (dd, J = 6.7 Hz, J = 0.8 Hz, 3H), 6.30 (dq, J = 16.2 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.60 (dq, J = 16.2 Hz, J = 6.7 Hz, 1H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.76 (s, 1C), 112.71 (td, J = 14.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1C), 115.40 (s, 1C), 136.19 (td, J = 7.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1C), 137.87 (ddddd, J = 249.2 Hz, J = 17.6 Hz, J = 12.8 Hz, J = 5.0 Hz, J = 2.3 Hz, 2C), 139.51 (dt, J = 252.8 Hz, J = 13.6 Hz, J = 5.1 Hz, 1C), 144.70 (dddd, J = 249.1 Hz, J = 15.5 Hz, J = 7.8 Hz, J = 3.8 Hz, 2C) ppm.

izomer E: ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ = -163.59 (dt, J = 21.6 Hz, J = 7.9 Hz, 2F), -158.13 (t, J = 20.8 Hz, 1F), -144.12 (dd, J = 21.6 Hz, J = 7.7 Hz, 2F) ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [209, 430].

Otrzymywanie (*E* + *Z*)-(1-propenylo)benzenu (J51)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (151 mg, 99%); stosunek izomerów *E/Z* = 16,3.

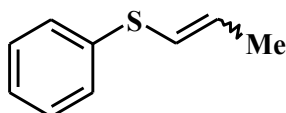
izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.96 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.6 Hz, 3H), 6.31 (dq, J = 15.7 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 15.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.60, 125.76, 125.94, 126.85, 128.58, 131.17, 138.05 ppm

izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.98 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.8 Hz, 3H), 5.87 (dq, J = 11.7 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (dq, J = 11.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.73, 125.76, 126.53, 128.23, 128.95, 129.99, 137.73 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [431].

4. 18. Otrzymywanie sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo- (1-propenylo) (J52)



(J52)

W szklanej, szczelnie zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, umieszczono sproszkowany wodorotlenek potasu (880 mg; 15,6 mmol), eter 18-korona-6 (160 mg; 0,6 mmol), sulfid allilowo-fenylo- (0,76 mL; 0,775 g; 5,16 mmol) oraz benzen

(6 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przepuszczano przez 5 minut) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie dodano benzen (6 mL) i przeprowadzono ekstrakcję przy użyciu solanki (4 x 10 mL). Warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, odsączono środek suszący i odparowano benzen na wyparce rotacyjnej. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (0,75 mL; 0,760 g; 98%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,87.

izomer *Z*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.88 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.5 Hz, 3H), 5.93 (dq, J = 9.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (dq, J = 9.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H) ppm.

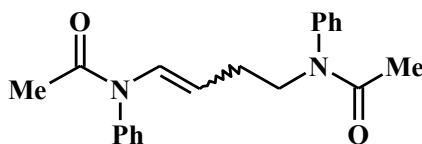
izomer *Z*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.77, 123.70, 128.00, 128.49, 128.84, 129.05, 136.48 ppm.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.88 (dd, J = 6.6 Hz, J = 1.5 Hz, 3H), 6.05 (dq, J = 14.8 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 6.20 (dq, J = 14.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H) ppm.

izomer *E*: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.61, 121.82, 128.49, 128.84, 129.00, 132.52, 136.71 ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [432].

4. 19. Otrzymywanie 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu

Otrzymywanie (E + Z)-1,4-bis(N-fenilo-N-acetamido)but-1-enu (J53)



Związek nie jest znany w literaturze

W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ (12,3 mg; 0,0129 mmol, 1% mol), (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-en (416 mg; 1,29 mmol) oraz benzen (1,3 mL). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono fiołkę i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Po zakończeniu reakcji benzen odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt uzyskano w postaci szarego ciała stałego (412 mg; 99%), izomer *E*.

izomer *E*: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.80 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.19 (ddt, J = 7.5 Hz, J = 7.4 Hz, J = 0.9 Hz, 2H, $\text{NCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.59 (t, J = 7.5 Hz,

2H, NCH=CHCH₂CH₂N), 4.30 (dt, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, NCH=CHCH₂CH₂N), 7.06-7.10 (m, 4H, C_{Ar-H}), 7.44 (dt, $J = 14.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, NCH=CHCH₂CH₂N), 7.31-7.45 (m, 6H, C_{Ar-H}) ppm.

izomer E: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.80$ (C(O)CH₃), 23.24 (C(O)CH₃), 28.76 (NCH=CHCH₂CH₂N), 49.20 (NCH=CHCH₂CH₂N), 110.70 (NCH=CHCH₂CH₂N), 127.87, 128.18 (C_{Ar}), 128.68 (NCH=CHCH₂CH₂N), 128.86, 129.72, 130.02, 139.79, 143.11 (C_{Ar}), 168.49 (C(O)CH₃), 170.13 (C(O)CH₃) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 345.2 [M+Na]⁺.

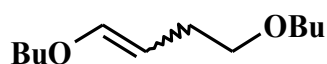
HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₀H₂₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 345.1579 znaleziono 345.1577.

Ogólna procedura otrzymywanie układów typu (E + Z)-QCH=CHCH₂CH₂Q (J54-J56)

W szklanej, zakręcaniej fiołce reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono [RuClH(CO)(PPh₃)₃] (6,14 mg; 0,00645 mmol; 0,5% mol) oraz pochodną but-2-enu (QCH₂CH=CHCH₂Q)^a (1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną nasycono argonem (przez 5 minut przepuszczano strumień argonu), szczelnie zakręcono fiołkę i umieszczono w termostатовanej łaźni olejowej w temperaturze 120°C na 3 godziny. Otrzymany produkt użyto w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej bez usuwania katalizatora rutenowego.

^a) (E + Z)-1,4-dibutoksybut-2-en; (E)-1,4-difenoksy-but-2-en; (E + Z)-1,4-didecyloksybut-2-en.

Otrzymywanie (E + Z)-1,4-dibutoksybut-1-en (J54)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (256 mg; 99%); stosunek izomerów E/Z = 0,90.

izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, 2xCH₃CH₂ (n-C₄H₉)), 1.32-1.44 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (n-C₄H₉)), 1.50-1.65 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (n-C₄H₉)), 2.35 (qd, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CHO), 3.40 (t, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₂CH=CHO), 3.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂ (n-C₄H₉)), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (n-C₄H₉)), 4.35 (dt, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO), 5.98 (dt, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO) ppm.

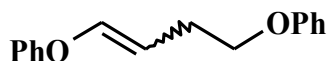
izomer Z: ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.94$ (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (n-C₄H₉)), 14.06 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (n-C₄H₉)), 19.15

(CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 19.50 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 24.87 (OCH₂CH₂CH=CHO), 31.49 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 31.99 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 70.61 (OCH₂CH₂CH=CHO), 70.80 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 72.03 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 102.59 (OCH₂CH₂CH=CHO), 146.32 (OCH₂CH₂CH=CHO) ppm.

izomer E: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, 2xCH₃CH₂ (*n*-C₄H₉)), 1.32-1.44 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₄H₉)), 1.50-1.65 (m, 4H, 2xCH₃CH₂CH₂ (*n*-C₄H₉)), 2.17 (qd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CHO), 3.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CHO), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂ (*n*-C₄H₉)), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 4.74 (dt, *J* = 12.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO), 6.28 (dt, *J* = 12.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO) ppm.

izomer E: ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.05 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 14.22 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 19.31 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 20.92 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 28.59 (OCH₂CH₂CH=CHO), 31.97 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 32.00 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 69.00 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH=CH (*n*-C₄H₉)), 70.64 (OCH₂CH₂CH=CHO), 71.74 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂CH=CH (*n*-C₄H₉)), 100.01 (OCH₂CH₂CH=CHO), 147.73 (OCH₂CH₂CH=CHO) ppm. Dane spektroskopowe zgodne z literaturą [211].

Otrzymywanie (*E* + *Z*)-1,4-difenoksybut-1-en (J55)



Związek nie jest znany w literaturze

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (307 mg; 99%), stosunek izomerów *E/Z* = 0,72.

izomer Z: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.74 (ddt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CHO), 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH=CHO), 5.01 (dt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO), 6.51 (dt, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, OCH₂CH₂CH=CHO), 6.93-7.10 (m, 6H, C_{Ar-H}), 7.28-7.37 (m, 4H, C_{Ar-H}) ppm.

izomer Z: ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.56 (OCH₂CH₂CH=CHO), 67.28 (OCH₂CH₂CH=CHO), 108.23 (OCH₂CH₂CH=CHO), 114.68, 116.41, 120.73, 122.77, 129.53, 129.65 (C_{Ar}), 142.07 (OCH₂CH₂CH=CHO), 157.47, 159.06 (C_{Ar}) ppm.

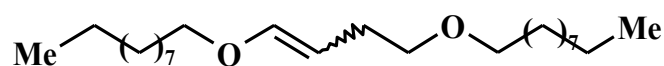
izomer E: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.54 (ddt, J = 7.6 Hz, J = 6.7 Hz, J = 1.3 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 4.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 5.47 (dt, J = 12.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 6.59 (dt, J = 12.2 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 6.93-7.10 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.28-7.37 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.67 ppm ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 67.74 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 108.87 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 114.68, 116.63, 120.85, 122.82, 129.58, 129.65 (C_{Ar}), 143.72 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 157.30, 158.93 (C_{Ar}).

MS (ESI $^+$) m/z 263.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 263.1048 znaleziono 263.1040.

Otrzymywanie (E + Z)-1,4-didecyloksybut-1-enu (J56)



Związek nie jest znany w literaturze

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (471 mg; 99%); stosunek izomerów E/Z = 0,91.

izomer Z: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 1.22-1.34 (m, 28H, $2\times\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 1.54-1.64 (m, 4H, $2\times\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 2.35 (qd, J = 7.1 Hz, J = 1.4 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 3.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 4.35 (dt, J = 7.2 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 5.97 (dt, J = 6.2 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$) ppm.

izomer Z: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.25 ($2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 24.86 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 22.82, 25.95, 26.34, 29.47, 29.48, 29.52, 29.67, 29.69, 29.71, 29.77, 29.92, 32.05 ($2\times\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 70.64 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 70.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 72.37 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 102.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 146.32 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$) ppm.

izomer E: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 1.22-1.34 (m, 28H, $2\times\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 1.54-1.64 (m, 4H, $2\times\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 2.17 (ddt, J = 7.4 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 4.74 (dt, J = 12.6

Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 6.29 (dt, $J = 12.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$) ppm.

izomer E: ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.25$ ($2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 22.82, 26.14, 26.34, 29.44, 29.48, 29.54, 29.66, 29.71, 29.72, 29.77, 29.89, 32.05 ($2 \times \text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 28.59 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 69.32 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 71.15 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 71.74 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 99.98 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$), 147.72 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHO}$) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 391.35 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 533.22 $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 391.3552 znaleziono 391.3553.

4. 20. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5-O-podstawionych izoksazolin

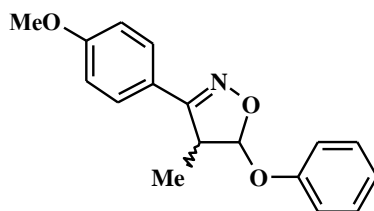
Ogólna procedura otrzymywanie 3-arylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J57-J69)

Do kolby okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono oksym (1,29 mmol) w chlorku metylenu^{a)} (12 mL) lub w $\text{DMF}^{\text{b)}$ (12 mL), po uzyskaniu klarownego roztworu dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (188 mg; 1,41 mmol), a następnie 1 kroplę 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Potem dodano eter (*E* + *Z*)-fenylowo-(1-propenylowy) (173 mg; 1,29 mmol) i trietyloaminę (0,22 mL; 162 mg; 1,60 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano i mieszano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Później na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje, a surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} oksym 4-metoksybenzaldehydu, oksym 2-metoksybenzaldehydu, oksym 2-nitrobenzaldehydu, oksym 4-nitrobenzaldehydu, oksym 4-chlorobenzaldehydu, oksym 3-chlorobenzaldehydu, oksym 2-chlorobenzaldehydu, oksym 2-bromobenzaldehydu, oksym (*E*)-benzaldehydu, oksym 4-*N,N*-dimetyloaminobenzaldehydu, oksym 1-naftalenoaldehydu, oksym 2-metylobenzaldehydu;

^{b)} oksym antracen-9-ylokarboaldehydu.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(4-metoksyfenylo)-4-metyloizoksazolin (J57)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,59. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (127 mg, 35%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,87.

5-*O-cis* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H, CH_3O), 3.89 (dq, J = 7.6 Hz, J = Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.03-7.11 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.69-7.72 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 10.02 (CH_3CH), 49.09 (CH_3CH), 55.50 (CH_3O), 102.88 (OCHO), 114.46, 117.10, 121.97, 122.87, 129.43, 129.70, 156.81 (C_{Ar}), 160.24 ($\text{C}=\text{N}$), 161.64 (C_{Ar}) ppm.

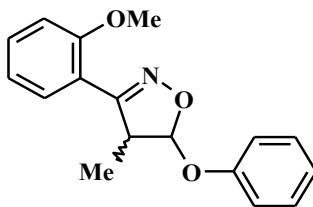
5-*O-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.79 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H, CH_3O), 5.87 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.02-7.10 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.69-7.72 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.11 (CH_3CH), 49.48 (CH_3CH), 55.48 (CH_3O), 107.22 (OCHO), 114.45, 116.94, 120.39, 122.61, 128.97, 129.64, 156.53 (C_{Ar}), 161.47 ($\text{C}=\text{N}$), 161.63 (C_{Ar}) ppm.

MS (ESI^+) m/z 284.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 306.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 306.1101 znaleziono 306.1104.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2-metoksyfenylo)-4-metyloizoksazolin (J58)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,53. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (137 mg, 47%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,43.

5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 4.12 (dq, J = 7.1 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, CH_3CH), 6.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCHO), 6.93-7.56 (m, 5H+4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.7$ (CH_3CH), 47.9 (CH_3CH), 55.3 (CH_3O), 102.4 (OCHO), 110.9, 116.9, 120.9, 122.4, 129.4, 130.5, 131.5, 131.9, 156.8, 157.1 (C_{Ar}), 162.2 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 4.14 (qd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, OCHO), 6.93-7.56 (m, 5H+4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

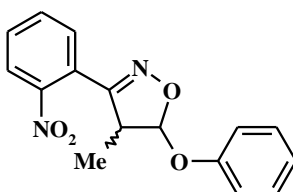
5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ (CH_3CH), 51.1 (CH_3CH), 55.5 (CH_3O), 107.4 (OCHO), 111.5, 116.8, 120.8, 122.3, 129.4, 130.2, 131.5, 131.7, 156.8, 157.0 (C_{Ar}), 161.4 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (film): 3068, 3039, 2941, 2878, 2838, 2036, 1688, 1599, 1492, 1465, 1340, 1223, 1116, 1024, 839, 755, 692, 646 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 284.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 306.11 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1281 znaleziono 284.1270, obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 306.1101 znaleziono 306.1096.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(2-nitrofenylo)izoksazolin (*J59*)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,73. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (73 mg, 20%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,94.

5-*O*-cis ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH), 4.10 (dq, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz 1H, CH_3CH), 6.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.35 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.57-7.75 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.16-8.18 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.80$ (CH_3CH), 47.45 (CH_3CH), 102.75 (OCHO), 117.14, 122.97, 124.86, 125.19, 129.72, 131.09, 132.41, 134.01, 148.35, 156.68 (C_{Ar}), 161.65 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

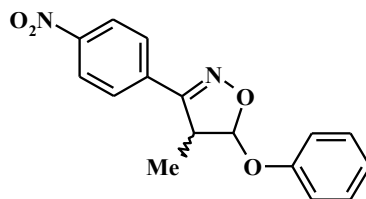
5-*O*-trans ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.78 (qd, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.35 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.57-7.75 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.08-8.10 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 14.33 (CH_3CH), 51.54 (CH_3CH), 107.58 (OCHO), 117.02, 122.79, 123.94, 125.10, 129.67, 131.09, 131.72, 133.44, 147.94, 156.49 (C_{Ar}), 160.73 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

MS (ESI $^+$) m/z 321.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.0846 znaleziono 321.0859.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(4-nitrofenylo)izoksazolin (J60)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,65. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego ciała stałego (112 mg, 29%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 1,50.

5-*O*-cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 3.98 (dq, J = 7.2 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH_3CH), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCHO), 7.06-8.33 (m, 5H+4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.7 (CH_3CH), 45.6 (CH_3CH), 107.9 (OCHO), 116.9, 123.0, 124.1, 128.3, 128.5, 129.6, 134.8, 156.4 (C_{Ar}), 159.8 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.85 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH_3CH), 5.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H, OCHO), 7.06-8.33 (m, 5H+4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.7 (CH_3CH), 48.5 (CH_3CH), 103.2 (OCHO), 116.8, 122.9, 124.0, 128.3, 128.5, 129.6, 134.8, 156.1 (C_{Ar}), 160.0 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

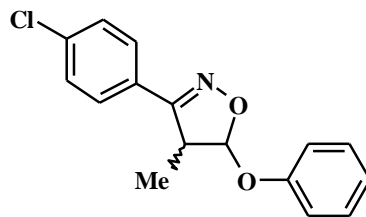
IR (film): 3102, 3068, 3054, 2959, 2923, 2850, 2230, 1707, 1606, 1570, 1524, 1347, 1290, 1262, 1197, 1106, 1013, 852, 729, 682 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 299.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 321.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 619.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.0846 znaleziono 321.0846.

Temperatura topnienia: 98°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(4-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J61)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. $R_{f-trans}$ (toluen) = 0,57. R_{f-cis} (toluen) = 0,48. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (130 mg, 35%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,75.

5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.91 (dq, J = 7.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH_3CH), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCHO), 7.06-7.15 (m, 3H, C_{Ar-H}), 7.31-7.35 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.41-7.45 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.55-7.60 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.90 (CH_3CH), 46.10 (CH_3CH), 103.02 (OCHO), 117.16, 122.99, 127.27, 128.95, 129.24, 129.76, 136.46, 156.82 (C_{Ar}), 160.74 (C=N) ppm.

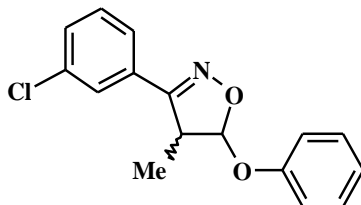
5-*O-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.78 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, CH_3CH), 5.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H, OCHO), 7.03-7.09 (m, 3H, C_{Ar-H}), 7.29-7.34 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.40-7.44 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.68-7.72 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.98 (CH_3CH), 49.16 (CH_3CH), 107.62 (OCHO), 117.01, 122.88, 126.57, 128.67, 129.39, 129.74, 136.73, 156.45 (C_{Ar}), 161.19 (C=N) ppm.

MS (ESI^+) m/z 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 310.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.0605 znaleziono 310.0609.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(3-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J62)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,79. Produkt uzyskano w postaci żółtego gęstego oleju (71 mg, 19%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 1,05.

5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 3.91 (dq, J = 7.5 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH_3CH), 6.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.13 (m, 3H, C_{Ar-H}), 7.31-7.43 (m, 4H, C_{Ar-H}), 7.50-7.53 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.61-7.64 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.85$ (CH_3CH), 46.08 (CH_3CH), 103.05 (OCHO), 117.17, 123.02, 125.79, 127.72, 129.76, 130.20, 130.38, 130.57, 134.96, 156.79 (C_{Ar}), 160.64 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

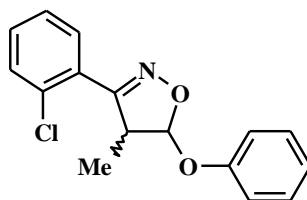
5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH), 3.78 (qd, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.13 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.43 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.50-7.53 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.61-7.64 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.95$ (CH_3CH), 49.06 (CH_3CH), 107.64 (OCHO), 116.99, 122.89, 125.49, 127.41, 129.73, 130.35, 130.52, 130.64, 135.13, 156.41 (C_{Ar}), 161.08 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

MS (ESI^+) m/z 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 310.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.0605 znaleziono 310.0617.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J63)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,67. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (180 mg, 48%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,89.

5-*O*-cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH), 4.26 (dq, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH_3CH), 6.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.10 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.11-7.15 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.37 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.42 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.47 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.55 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.72$ (CH_3CH), 47.87 (CH_3CH), 102.77 (OCHO), 117.18, 122.88, 127.26, 128.32, 129.70, 130.19, 131.34, 131.76, 132.88, 156.82 (C_{Ar}), 162.40 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

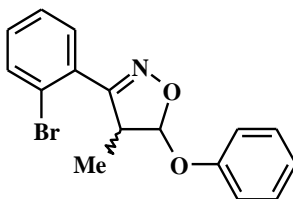
5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3CH), 4.17 (qd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OCHO), 7.05-7.10 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.11-7.15 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.37 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.38 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.48 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.62 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.33 (CH_3CH), 51.33 (CH_3CH), 107.75 (OCHO), 117.13, 122.78, 127.10, 127.53, 129.67, 130.72, 131.30, 131.47, 133.37, 156.60 (C_{Ar}), 161.99 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

MS (ESI^+) m/z 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 310.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 310.0605 znaleziono 310.0617.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2-bromofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J64)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluen) = 0,43. Produkt uzyskano w postaci żółtego gęstego oleju (107 mg, 25%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,70.

5-*O*-cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 4.31 (dq, J = 7.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, CH_3CH), 6.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.10-7.15 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.51 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64-7.67 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 8.69 (CH_3CH), 47.78 (CH_3CH), 102.66 (OCHO), 117.20, 121.99, 122.90, 127.73, 129.71, 131.42, 132.02, 133.40, 134.03, 156.83 (C_{Ar}), 163.32 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

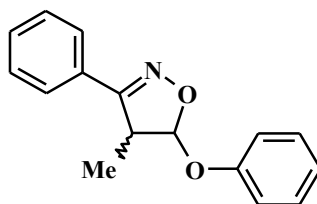
5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, J = 7.7 Hz, 3H, CH_3CH), 4.14 (qd, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, CH_3CH), 5.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.10-7.15 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.31-7.51 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64-7.67 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.21 (CH_3CH), 51.55 (CH_3CH), 107.66 (OCHO), 117.16, 122.56, 122.78, 127.58, 129.68, 131.37, 131.65, 133.87, 134.00, 156.61 (C_{Ar}), 163.02 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

MS (ESI^+) m/z 354.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 356.0 $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 354.0100 znaleziono 354.0096.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-fenilo-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J65)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluen) = 0,58. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (81 mg, 25%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 1,00.

5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 3.94 (dq, J = 7.1 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH_3CH), 6.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H, OCHO), 7.04-7.64 (m, 5H+5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.8 (CH_3CH), 46.2 (CH_3CH), 102.7 (OCHO), 117.0, 122.7, 127.5, 128.6, 128.7, 129.5, 130.1, 156.7 (C_{Ar}), 161.5 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.81 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH_3CH), 5.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H, OCHO), 7.07-7.77 (m, 5H+5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.9 (CH_3CH), 49.1 (CH_3CH), 107.3 (OCHO), 116.8, 122.5, 127.2, 127.8, 128.9, 129.5, 130.4, 156.3 (C_{Ar}), 161.9 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

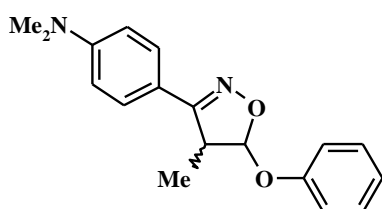
IR (film): 3060, 3040, 2948, 2923, 2851, 1640, 1598, 1587, 1456, 1359, 1224, 1120, 1085, 1036, 916, 870, 840, 752, 693, 673 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 254.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 276.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

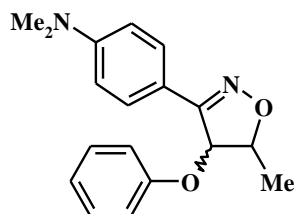
HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 276.0995 znaleziono 276.0996.

Temperatura topnienia: 68°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(4-*N,N*-dimetyloaminofenilo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin i (*cis* + *trans*)-3-(4-*N,N*-dimetyloaminofenilo)-4-fenoksy-5-metyloizoksazolin (J66)



5-*O-cis* i 5-*O-trans*



4-*O-cis* i 4-*O-trans*

Związki otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,35. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (76 mg, 20%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 1,10. R_{f-1} (CH_2Cl_2) =

0,35. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (38 mg, 10%); stosunek izomerów 4-*O-trans*/4-*O-cis* = 1,06.

5-*O-cis* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 3.01 (s, 6H, 2x CH_3), 3.88 (dq, J = 7.5 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH_3CH), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCHO), 6.67-6.75 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.03-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.34 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.50-7.54 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 10.04 (CH_3CH), 40.14 (2x CH_3), 46.06 (CH_3CH), 102.85 (OCHO), 111.48, 116.95, 122.81, 126.54, 128.79, 129.66, 151.72, 156.81 (C_{Ar}), 160.34 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.02 (s, 6H, 2x CH_3), 3.76 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, CH_3CH), 5.88 (d, J = 0.6 Hz, 1H, OCHO), 6.67-6.75 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.03-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.34 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.61-7.65 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.04 (CH_3CH), 40.19 (2x CH_3), 49.21 (CH_3CH), 107.31 (OCHO), 111.46, 116.91, 122.68, 127.64, 128.72, 129.64, 152.21, 156.44 (C_{Ar}), 160.91 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

4-*O-cis* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 3.01 (s, 6H, 2x CH_3), 3.90 (dq, J = 7.5 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CH_3CH), 6.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCHO), 6.67-6.75 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.03-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.34 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.50-7.54 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

4-*O-cis* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 10.36 (CH_3CH), 40.28 (2x CH_3), 46.36 (CH_3CH), 102.65 (OCHO), 111.89, 117.09, 122.57, 126.77, 128.79, 129.60, 151.52, 157.02 (C_{Ar}), 161.42 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

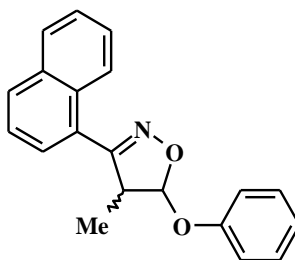
4-*O-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.02 (s, 6H, 2x CH_3), 3.79 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, CH_3CH), 5.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H, OCHO), 6.67-6.75 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.03-7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.29-7.34 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.61-7.65 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

4-*O-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.30 (CH_3CH), 40.24 (2x CH_3), 49.61 (CH_3CH), 106.99 (OCHO), 111.81, 117.07, 122.43, 127.69, 128.68, 129.57, 151.96, 156.63 (C_{Ar}), 162.01 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 296.1 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 296.1525 znaleziono 296.1518.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(naftalen-1-yl)izoksazolin (J67)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,79. Produkt uzyskano w postaci gęstego żółtego oleju (216 mg, 55%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 1,05.

5-*O-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 4.01 (qd, J = 7.6 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, CH_3CH), 5.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H, OCHO), 7.06-7.10 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.14-7.18 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.33-7.37 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.52-7.66 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.89-7.92 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.93-7.97 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.77-8.80 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.85 (CH_3CH), 52.42 (CH_3CH), 106.44 (OCHO), 117.14, 122.80, 125.02, 125.13, 126.60, 126.75, 127.66, 128.22, 128.67, 129.74, 131.14, 131.49, 134.15, 156.59 (C_{Ar}), 162.98 (C=N) ppm.

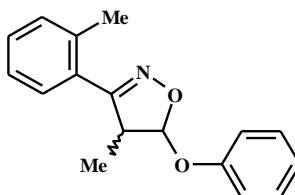
5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CH), 4.13 (dq, J = 7.5 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, CH_3CH), 6.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H, OCHO), 7.07-7.11 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.17-7.21 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34-7.38 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.49-7.63 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.89-7.96 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.30-8.34 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.18 (CH_3CH), 49.15 (CH_3CH), 102.21 (OCHO), 117.29, 122.90, 125.04, 125.74, 126.12, 126.57, 127.25, 127.30, 128.60, 129.75, 130.44, 131.55, 134.00, 156.96 (C_{Ar}), 161.93 (C=N) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ 303.1259 znaleziono 303.1252.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2-metylofenylo)-4-metyloizoksazolin (J68)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_{f-cis} (toulén) = 0,38. $R_{f-trans}$ (toulén) = 0,24. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (151 mg, 44%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,46.

5-*O*-cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.95 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₃CH), 6.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCHO), 7.08-7.12 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.16-7.20 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.28-7.36 (m, 5H, C_{Ar-H}), 7.37-7.39 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (CH₃CH), 20.71 (CH₃), 48.60 (CH₃CH), 101.97 (OCHO), 117.21, 122.79, 125.94, 128.08, 129.00, 129.62, 129.68, 131.13, 137.50, 156.91 (C_{Ar}), 162.47 (C=N) ppm.

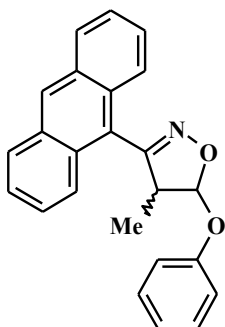
5-*O*-trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.85 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₃CH), 5.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, OCHO), 7.04-7.08 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.09-7.13 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.28-7.36 (m, 5H, C_{Ar-H}), 7.41-7.43 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-trans ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.68 (CH₃CH), 22.54 (CH₃), 51.85 (CH₃CH), 106.44 (OCHO), 117.02, 122.69, 126.03, 127.15, 129.45, 129.69, 129.84, 131.76, 138.82, 156.60 (C_{Ar}), 163.16 (C=N) ppm.

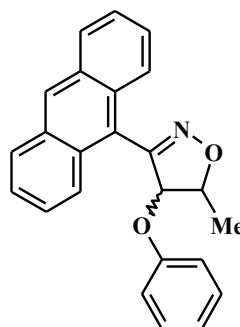
MS (ESI⁺) *m/z* 268.13 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₇H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 268.1332 znaleziono 268.1337.

**Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(antracen-9-ylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin
i (*cis* + *trans*)-3-(antracen-9-ylo)-4-fenoksy-5-metyloizoksazolin (J69)**



5-*O*-cis i 5-*O*-trans



4-*O*-cis i 4-*O*-trans

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. *R_f* (toluen) = 0,45. Produkt uzyskano w postaci zielonego gęstego oleju (97 mg, 21%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,84. *R_f*-1 (toluen) = 0,34. Produkt uzyskano w postaci zielonego gęstego oleju (71 mg, 15%); stosunek izomerów 4-*O*-trans/4-*O*-cis = 0,87.

5-*O*-cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 4.16 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CH), 6.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCHO), 7.10-7.15 (m, 1H, C_{Ar-H}),

7.26-7.30 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.38-7.43 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.50-8.20 (m, 8H, C_{Ar-H}), 8.57 (s, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (CH₃CH), 51.40 (CH₃CH), 102.44 (OCHO), 117.50, 121.91, 123.15, 125.42, 125.67, 126.98, 127.18, 128.79, 129.82, 131.33, 134.28, 156.91 (C_{Ar}), 161.74 (C=N) ppm.

5-*O*-trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 3.91 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH₃CH), 6.11 (d, *J* = 0.8 Hz, OCHO), 7.10-7.15 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.26-7.30 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.38-7.43 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.50-8.20 (m, 8H, C_{Ar-H}), 8.57 (s, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.96 (CH₃CH), 55.34 (CH₃CH), 107.11 (OCHO), 117.38, 121.58, 123.07, 125.20, 125.82, 126.91, 127.03, 128.67, 129.85, 130.81, 133.18, 156.59 (C_{Ar}), 161.68 (C=N) ppm.

4-*O*-cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 4.20 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CH), 6.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCHO), 7.10-7.15 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.26-7.30 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.38-7.43 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.50-8.20 (m, 8H, C_{Ar-H}), 8.57 (s, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*O*-cis ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (CH₃CH), 51.36 (CH₃CH), 102.37 (OCHO), 117.50, 122.09, 123.05, 125.42, 125.67, 126.98, 127.38, 129.12, 129.82, 131.50, 134.28, 156.99 (C_{Ar}), 162.07 (C=N) ppm.

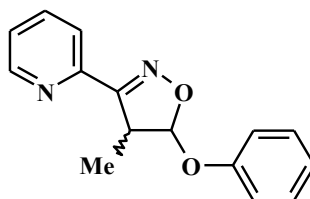
4-*O*-trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 3.96 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH₃CH), 6.11 (d, *J* = 0.8 Hz, OCHO), 7.10-7.15 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.26-7.30 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.38-7.43 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.50-8.20 (m, 8H, C_{Ar-H}), 8.57 (s, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*O*-trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.01 (CH₃CH), 55.24 (CH₃CH), 107.06 (OCHO), 117.38, 121.74, 122.96, 125.42, 125.67, 127.11, 127.23, 129.29, 129.85, 130.83, 133.67, 156.67 (C_{Ar}), 162.10 (C=N) ppm.

MS (ESI⁺) *m/z* 353.1 [M]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczone dla C₂₄H₁₉NO₂ [M]⁺ 353.1416 znaleziono 353.1425.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazolin (J70)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono chlorek *N*-hydroksypirydyn-2-ylokarboksylimidoilowy (202 mg; 1,29 mmol), (*E*+*Z*)-fenylowo-1-propenylowy (173 mg; 1,29 mmol), DMF (12 mL) oraz trietyloaminę (0,22 mL; 162 mg; 1,60 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Następnie lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, używając jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,68. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego oleju (100 mg, 34%); stosunek izomerów 5-*O*-*trans*/5-*O*-*cis* = 2,40.

5-*O*-*cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 4.09 (dq, J = 7.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, CH₃CH), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H, OCHO), 6.78-8.59 (m, 5H+4H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O*-*cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.4 (CH₃CH), 46.3 (CH₃CH), 103.3 (OCHO), 117.0, 122.7, 123.0, 124.3, 129.6, 136.5, 149.2, 156.8 (C_{Ar}), 161.8 (C=N) ppm.

5-*O*-*trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 4.05 (qd, J = 7.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, CH₃CH), 5.92 (d, J = 1.0 Hz, 1H, OCHO), 7.02-8.67 (m, 5H+4H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O*-*trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (CH₃CH), 49.2 (CH₃CH), 107.7 (OCHO), 116.8, 122.4, 122.6, 124.5, 129.5, 136.7, 148.3, 149.4, 156.4 (C_{Ar}), 163.3 (C=N) ppm.

IR (film): 3063, 2963, 2937, 2877, 2233, 1717, 1587, 1495, 1471, 1361, 1222, 1115, 1041, 957, 843, 789, 755, 696 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 255.1 [M+H]⁺, 277.1 [M+Na]⁺, 531.2 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₅H₁₅NO₂ [M+H]⁺ 255.1128 znaleziono 255.1126.

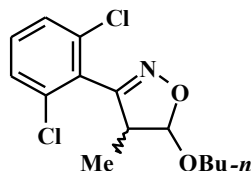
Ogólna procedura otrzymywania (*cis* + *trans*)-3-arylo-4-metylo-5-*O*-podstawionych izoksazolin z wykorzystaniem trwałych aromatycznych tlenków nitryli (J71-J80)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną, umieszczono trwały tlenek benzonitrylu^{a)} (1,29 mmol), układ *O*-(1-propenylowy)^{b)} (1,29 mmol) oraz chlorek metylenu (12 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**, 242 mg), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**, 270 mg), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**, 208 mg)

^{b)} eter (*E* + *Z*)-*n*-butylowo-(1-propenylowy) (**J36**); eter (*E* + *Z*)-*tert*-butylowo-(1-propenylowy) (**J35**); eter (*E* + *Z*)-1-metylobutylowo-(1-propenylowy) (**J37**); eter (*E* + *Z*)-decylowo-(1-propenylowy) (**J38**); eter (*E* + *Z*)-trifenylometylowo-(1-propenylowy) (**J41**); eter (*E* + *Z*)-fenyłowo-(1-propenylowy) (**J34**); eter (*Z*)-fenyłowo-(1-propenylowy) (**J34a**); eter (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenyłowo)-(1-propenylowy) (**J42**); eter (*E* + *Z*)-glicydyłowo-(1-propenylowego) (**J39**).

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-butoksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolin (J71)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,68. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (350 mg; 91%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,86.

5-*O-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2 (*n*- C_4H_9)), 1.05 (d, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3CH), 1.32-1.42 (m, 2H, CH_3CH_2 (*n*- C_4H_9)), 1.54-1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (*n*- C_4H_9)), 3.52 (dt, J = 9.5 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (*n*- C_4H_9)), 3.79 (dq, 1H, J = 7.5 Hz, J = 6.7 Hz, CH_3CH), 3.90 (dt, J = 9.5 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (*n*- C_4H_9)), 5.53 (d, 1H, J = 6.7 Hz, OCHO), 7.24-7.28 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.32-7.36 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (CH_3CH), 13.83 (CH_3CH_2 , (*n*- C_4H_9)), 19.25 (CH_3CH_2 , (*n*- C_4H_9)), 31.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, (*n*- C_4H_9)), 47.84 (CH_3CH), 68.26 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, (*n*- C_4H_9)), 103.97 (OCHO), 127.92, 128.29, 131.06, 135.60 (C_{Ar}), 159.09 (C=N) ppm.

5-*O-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂ (*n*-C₄H₉)), 1.17 (d, 3H, *J* = 7.7 Hz, CH₃CH), 1.32-1.42 (m, 2H, CH₃CH₂ (*n*-C₄H₉)), 1.54-1.62 (m, 2H, CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 3.51 (qd, 1H, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, CH₃CH), 3.55 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 3.87 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂CH₂O (*n*-C₄H₉)), 5.32 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, OCHO), 7.24-7.28 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.32-7.36 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

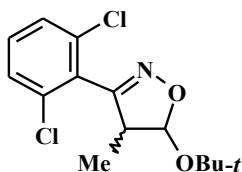
5-*O-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.80 (CH₃CH), 13.83 (CH₃CH₂, (*n*-C₄H₉)), 19.22 (CH₃CH₂, (*n*-C₄H₉)), 31.67 (CH₂CH₂O, (*n*-C₄H₉)), 51.75 (CH₃CH), 68.04 (CH₂CH₂O, (*n*-C₄H₉)), 109.79 (OCHO), 128.13, 128.29, 131.09, 135.60 (C_{Ar}), 158.84 (C=N) ppm.

IR (film): 3079, 2959, 2953, 2873, 1734, 1581, 1559, 1451, 1430, 1380, 1318, 1194, 1153, 1088, 1036, 901, 851, 789, 730, 708 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 302.1 [M+H]⁺, 324.1 [M+Na]⁺, 627.1 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₄H₁₇³⁵Cl₂NO₂Na [M+Na]⁺ 324.0529 znaleziono 324.0542.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-*tert*-butoksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolin (*J72*)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluene) = 0,24. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (248 mg; 66%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,63.

5-*O-cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.31 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.76 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH₃CH), 5.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCHO), 7.25-7.68 (m, 3H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.0 (CH₃CH), 28.7 ((CH₃)₃C), 47.3 (CH₃CH), 75.2 ((CH₃)₃C), 99.3 (OCHO), 128.2, 128.5, 130.9, 132.1 (C_{Ar}), 158.6 (C=N) ppm.

5-*O-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.50 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH₃CH), 5.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCHO), 7.25-7.68 (m, 3H, C_{Ar-H}) ppm.

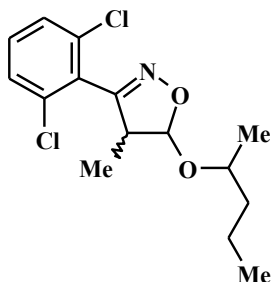
5-*O-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.7 (CH₃CH), 28.9 ((CH₃)₃C), 51.9 (CH₃CH), 75.5 ((CH₃)₃C), 105.9 (OCHO), 128.3, 128.6, 130.9, 132.2 (C_{Ar}), 158.5 (C=N) ppm.

IR (film): 3079, 2976, 2934, 2877, 2849, 2236, 1713, 1580, 1559, 1430, 1368, 1194, 1144, 1085, 853, 787, 729, 698 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 324.0 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₄H₁₇³⁵Cl₂NO₂Na [M+Na]⁺ 324.0534 znaleziono 324.0531.

**Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(1-metylobutoksy)izoksazolin
(J73)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,77. Produkt uzyskano w postaci jasno żółtego oleju (245 mg; 60%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,27 (to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O-trans*-1 + 5-*O-trans*-2)/(5-*O-cis*-1 + 5-*O-cis*-2)).

5-*O-cis*-1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.05 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CHCH), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.47 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.79 (dq, J = 7.5 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CHCH), 3.93-4.03 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CHCH), 7.26-7.31 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34-7.39 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-1 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (CH_3CHCH), 14.17 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.60 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.32 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.51 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 47.76 (CH_3CHCH), 72.49 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 101.44 (CH_3CHCH), 128.28, 128.38, 131.02, 135.81 (C_{Ar}), 159.17 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-cis*-2 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3CHCH), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.47 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.78 (dq, J = 7.5 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CHCH), 3.93-4.03 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CHCH), 7.26-7.31 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34-7.39 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-2 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 7.81 (CH_3CHCH), 14.30 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.76 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.37 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.56 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 47.91 (CH_3CHCH), 75.54 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 103.98 (CH_3CHCH), 128.28, 128.38, 131.09, 135.81 (C_{Ar}), 159.06 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-trans*-1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CHCH), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.49-1.61 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.49 (qd, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CH_3CHCH), 3.82-3.89

(m, 1H, CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 5.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH₃CHCH), 7.26-7.31 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.34-7.39 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-trans-1 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.77 (CH₃CHCH), 14.08 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 18.65 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 21.76 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 38.96 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 52.08 (CH₃CHCH), 72.09 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 106.95 (CH₃CHCH), 128.19, 128.47, 131.07, 135.78 (C_{Ar}), 159.07 (C=N) ppm.

5-*O*-trans-2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CHCH), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 1.49-1.61 (m, 4H, CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 3.52 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₃CHCH), 3.82-3.89 (m, 1H, CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 5.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₃CHCH), 7.26-7.31 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.34-7.39 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

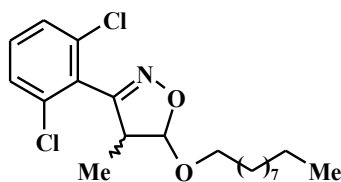
5-*O*-trans-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.95 (CH₃CHCH), 14.17 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 18.87 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 21.61 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 38.84 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 51.98 (CH₃CHCH), 75.26 (CH₃CHCH₂CH₂CH₃), 109.77 (CH₃CHCH), 128.19, 128.47, 131.02, 135.78 (C_{Ar}), 159.17 (C=N) ppm.

IR (film): 3081, 2963, 2934, 2873, 1795, 1695, 1581, 1559, 1451, 1430, 1378, 1317, 1194, 1155, 1084, 900, 851, 788, 729, 705 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 338.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₅H₂₀³⁵Cl₂NO₂ [M+H]⁺ 316.0871 znaleziono 316.0895; obliczono dla C₁₅H₁₉³⁵Cl₂NO₂Na [M+Na]⁺ 338.0685 znaleziono 338.0686.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-decyloksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-metyloizoksazolin (J74)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,78. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (407 mg; 82%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,70.

5-*O*-cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.26 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇ (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂CH₂O (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.53 (dt, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.81 (dq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₃CHCHO), 3.92 (dt, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H,

OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 5.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHO), 7.27-7.32 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.35-7.40 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (CH₃CH), 14.26 (CH₃CH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 22.83, 26.15, 29.48, 29.69, 29.74, 32.05 (CH₃(CH₂)₈ (*n*-C₁₀H₂₁)), 47.97 (CH₃CHCHO), 68.53 (OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 104.10 (OCHO), 128.14, 128.41, 131.08, 135.82 (C_{Ar}), 159.24 (C=N) ppm.

5-*O*-trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃CH), 1.26 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇ (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂CH₂O (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.54 (qd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, CH₃CHCHO), 3.56 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.88 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 5.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, OCHO), 7.27-7.32 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.35-7.40 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

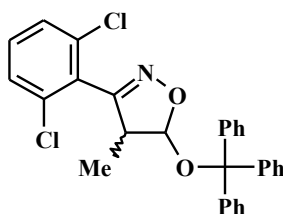
5-*O*-trans ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.96 (CH₃CH), 14.26 (CH₃CH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 22.83, 26.20, 29.50, 29.70, 29.77, 32.05 (CH₃(CH₂)₈ (*n*-C₁₀H₂₁)), 51.90 (CH₃CHCHO), 68.73 (OCHOCH^aH^bCH₂ (*n*-C₁₀H₂₁)), 109.92 (OCHO), 128.31, 128.41, 131.12, 135.82 (C_{Ar}), 158.98 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2926, 2855, 1582, 1560, 1458, 1430, 1316, 1194, 1149, 1088, 903, 855, 788, 729 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 386.2 [M+H]⁺, 408.2 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₀H₂₉³⁵Cl₂NO₂Na [M+Na]⁺ 408.1468 znaleziono 408.1488.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(trifenylometoksy)izoksazolin
(J75)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluene) = 0,37. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (351 mg; 56%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,51.

5-*O*-cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 3.58 (dq, *J* = 6.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH₃CH), 5.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCHO), 7.12-7.44 (m, 15H+3H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 8.6 (CH_3CH), 48.3 (CH_3CH), 61.8 (OCPh_3), 99.7 (OCHO), 127.2, 127.6, 127.9, 128.7, 128.8, 128.8, 129.1, 131.2 (C_{Ar}), 159.6 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 3.42 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, CH_3CH), 5.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H, OCHO), 7.12-7.44 (m, 15H+3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.4 (CH_3CH), 52.7 (CH_3CH), 65.8 (OCPh_3), 105.6 (OCHO), 127.3, 127.7, 127.9, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 131.1 (C_{Ar}), 158.9 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

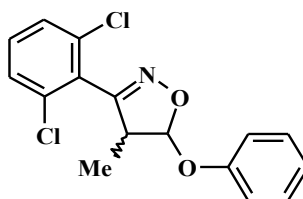
IR (film): 3086, 3058, 3032, 2973, 2933, 2875, 2236, 1709, 1602, 1560, 1489, 1387, 1196, 1141, 1081, 960, 849, 796, 703, 634 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 510.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 510.1003 znaleziono 510.1004.

Temperatura topnienia: 54°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J76)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,51. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego ciała stałego (342 mg, 86%); stosunek izomerów 5-*O*-trans/5-*O*-cis = 0,47.

5-*O*-cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, 3H, J = 7.5 Hz, CH_3CH), 4.06 (dq, J = 6.7 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CH_3CH), 6.18 (d, 1H, J = 6.7 Hz, OCHO), 7.04-7.40 (m, 5H+3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 7.7 (CH_3CH), 48.4 (CH_3CH), 102.1 (OCHO), 116.9, 122.7, 127.5, 128.4, 129.6, 131.4, 135.6, 156.5 (C_{Ar}), 159.1 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O*-trans ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (d, 3H, J = 7.7 Hz, CH_3CH), 3.88 (qd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 1.5 Hz, CH_3CH), 5.96 (d, 1H, J = 1.5 Hz, OCHO), 7.04-7.40 (m, 5H+3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O*-trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.9 (CH_3CH), 52.4 (CH_3CH), 107.5 (OCHO), 117.2, 122.8, 127.4, 128.4, 129.6, 131.3, 135.6, 156.7 (C_{Ar}), 159.4 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

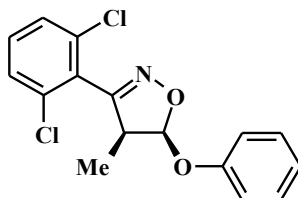
IR (film): 3077, 2978, 2941, 2879, 2234, 1708, 1587, 1496, 1429, 1310, 1217, 1136, 1004, 916, 836, 781, 755, 690 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 322.03 [M+H]⁺, 344.02 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₁₃³⁵Cl₂NO₂Na [M+Na]⁺ 344.0215 znaleziono 344.0229.

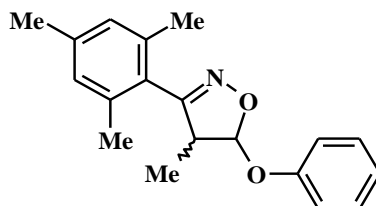
Temperatura topnienia: 44°C

Otrzymywanie cis-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (J76a)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,53. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego ciała stałego (322 mg; 81%); izomer 5-*O-cis*. Dane spektroskopowe są zgodne z danymi uzyskanymi dla związku (**J76**).

Otrzymywanie (cis + trans)-5-fenoksy-4-metylo-3-(2,4,6-trimetylofenylo) izoksazolin (J77)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CHCl₃) = 0,46. Produkt uzyskano w postaci szarego ciała stałego (375 mg, 68%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,79.

5-*O-cis* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 2.27 (s, 6H, 2xCH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.83 (dq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₃CH), 6.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OCHO), 6.93 (s, 2H, C_{Ar-H}), 7.05-7.09 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.11-7.17 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.31-7.36 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-cis* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (CH₃CH), 20.06 (2xCH₃), 21.25 (CH₃), 49.41 (CH₃CH), 101.56 (OCHO), 117.25, 122.76, 124.81, 128.81, 129.69, 137.40, 139.07, 156.85 (C_{Ar}), 162.97 (C=N) ppm.

5-*O-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃CH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 6H, 2xCH₃), 3.62 (qd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₃CH), 5.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, OCHO), 6.93 (s, 2H, C_{Ar-H}), 7.05-7.09 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.11-7.17 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.31-7.36 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-O-trans ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.78 (CH_3CH), 20.10 ($2\times\text{CH}_3$), 21.22 (CH_3), 53.91 (CH_3CH), 106.50 (OCHO), 117.02, 122.63, 124.61, 128.70, 129.69, 137.40, 139.13, 156.63 (C_{Ar}), 162.89 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

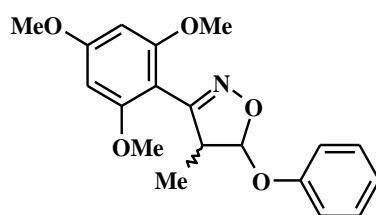
IR (KBr): 3068, 2971, 2930, 2878, 1598, 1586, 1486, 1459, 1362, 1321, 1220, 1117, 1034, 910, 855, 826, 762, 692 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 296.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 318.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 318.1464 znaleziono 318.1467.

Temperatura topnienia: 154-155°C

Otrzymywanie (cis + trans)-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-4-metyloizoksazolin (J78)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,28. Produkt uzyskano w postaci ciemnozielonego ciała stałego (281 mg, 66%); stosunek izomerów 5-O-trans/5-O-cis = 0,53.

5-O-trans ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.03 (d, J = 7.7 Hz, 3H, CH_3), 3.23 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (qd, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, CH_3CH), 5.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H, OCHO), 6.01 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.84-6.89 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.08-7.13 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.26-7.29 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-O-trans ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 13.62 (CH_3), 52.78 (CH_3CH), 54.70 ($2\times\text{OCH}_3$), 55.48 (OCH_3), 91.30, 99.95 (C_{Ar}), 107.49 (OCHO), 117.39, 122.21, 129.51, 157.43 (C_{Ar}), 157.51 ($\text{C}=\text{N}$), 160.32 ($2\times\text{COCH}_3$), 162.80 (COCH_3) ppm.

5-O-cis ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 1.26 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 3.20 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (dq, J = 7.5 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, CH_3CH), 5.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OCHO), 6.02 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.84-6.89 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.08-7.13 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.21-7.23 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-O-cis ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 8.49 (CH_3), 48.96 (CH_3CH), 55.37 ($2\times\text{OCH}_3$), 55.48 (OCH_3), 91.20, 100.11 (C_{Ar}), 102.01 (OCHO), 117.51, 122.24, 129.44, 157.12 (C_{Ar}), 157.72 ($\text{C}=\text{N}$), 160.20 ($2\times\text{COCH}_3$), 162.75 (COCH_3) ppm.

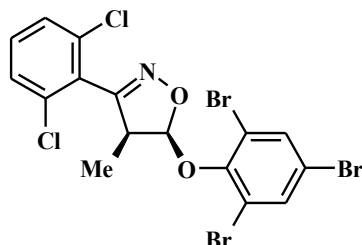
IR (KBr): 3069, 2979, 2940, 2842, 1615, 1585, 1497, 1452, 1342, 1224, 1158, 1128, 1030, 926, 831, 811, 765, 694 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 344.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 345.15 $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 366.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₂₂NO₅ [M+H]⁺ 344.1498 znaleziono 344.1501.

Temperatura topnienia: 106-107°C

Otrzymywanie cis-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-(2,4,6-tribromofenoksy)-4-metyloizoksazoliny (J79)



Związek otrzymano wg procedury ogólnej. R_f (CHCl₃) = 0,68. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (144 mg; 20%); izomer 5-*O-cis*. Związek ten otrzymano również w reakcji prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie 4. 27 z wydajnością 67% (482 mg; izomer 5-*O-cis*) oraz w warunkach zrównoważonego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie 4. 28) z wydajnością 27% (195 mg; izomer 5-*O-cis*)

5-*O-cis* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 4.11 (dq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CH), 6.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCHO), 7.32-7.35 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.40-7.42 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.71 (s, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-cis* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (CH₃), 49.61 (CH₃CH), 104.71 (OCHO), 118.43, 119.80, 127.47, 128.50, 130.63, 131.46, 135.43, 149.96 (C_{Ar}), 159.67 (C=N) ppm.

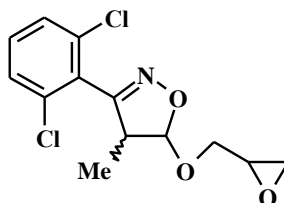
IR (KBr): 3072, 2986, 2945, 1557, 1542, 1428, 1356, 1240, 1193, 1131, 985, 922, 835, 790, 731, 670 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 559.77 [M+H]⁺, 581.75 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₁₀³⁵Cl₂NO₂Br₃Na [M+Na]⁺ 577.7536 znaleziono 577.7524.

Temperatura topnienia: 191-192°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(oksiran-2-ylmetoksy)izoksazolin (J80)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,48. Produkt uzyskano w postaci brązowego oleju (250 mg; 66%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,66 (to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O-trans*-1 + 5-*O-trans*-2)/(5-*O-cis*-1 + 5-*O-cis*-2)).

5-*O-cis*-1 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 2.61 (dd, J = 4.8 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.85 (dd, J = 4.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.19-3.25 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.49 (dd, J = 11.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.86 (dq, J = 7.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CH), 4.15 (dd, J = 11.5 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCHO), 7.28-7.32 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.35-7.40 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-1 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (CH_3CH), 44.52 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 48.31 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 51.01 (CH_3CH), 69.91 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 103.87 (OCHO), 127.97, 128.44, 131.23, 135.73 (C_{Ar}), 159.54 (C=N) ppm.

5-*O-cis*-2 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 2.60 (dd, J = 4.8 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.19-3.25 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.46 (dd, J = 11.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.84 (dq, J = 7.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CH), 4.15 (dd, J = 11.5 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCHO), 7.28-7.32 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.35-7.40 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-2 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (CH_3CH), 44.34 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 48.29 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 50.61 (CH_3CH), 69.82 ($\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 104.04 (OCHO), 127.94, 128.45, 131.24, 135.73 (C_{Ar}), 159.46 (C=N) ppm.

5-*O-trans*-1 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, J = 7.7 Hz, 3H, CH_3CH), 2.76 (dd, J = 5.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.80 (dd, J = 5.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$); 3.19-3.25 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.64 (qd, J = 7.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, CH_3CH), 3.89 (dd, J = 12.0 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 4.01 (dd, J = 12.0 Hz, J = 3.6

Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, OCHO), 7.28-7.32 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.35-7.40 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans*-1 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.81 (CH₃CH), 44.69 (OCH₂CHCH₂), 50.91 (CH₃CH), 52.19 (OCH₂CHCH₂), 66.96 (OCH₂CHCH₂), 109.53 (OCHO), 127.70, 128.34, 131.27, 135.69 (C_{Ar}), 159.27 (C=N) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 2.76 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 2.79 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 3.19-3.25 (m, 1H, OCH₂CHCH₂), 3.58 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH₃CH), 3.88 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 4.00 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H, OCH₂CHCH₂), 5.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, OCHO), 7.28-7.32 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.35-7.40 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.80 (CH₃CH), 44.49 (OCH₂CHCH₂), 50.51 (CH₃CH), 52.11 (OCH₂CHCH₂), 66.80 (OCH₂CHCH₂), 109.52 (OCHO), 127.67, 128.32, 131.28, 135.69 (C_{Ar}), 159.30 (C=N) ppm.

IR (film): 3419, 3080, 2976, 2936, 2879, 2237, 1738, 1678, 1581, 1560, 1432, 1278, 1195, 1083, 852, 788, 729, 698 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 324.0 [M+Na]⁺.

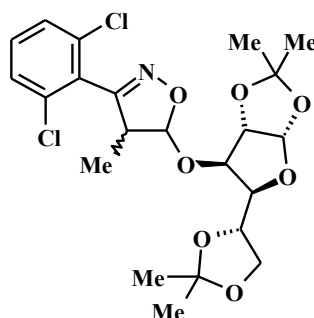
HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₃H₁₃³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 324.0165 znaleziono 324.0152.

Ogólna procedura otrzymywania (cis + trans)-3-arylo-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)-4-metyloizoksazolin (J80-J82)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną, umieszczono trwały tlenek benzonitrylu^{a)} (1,29 mmol), (*E* + *Z*)-1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*-(1-propenylo)- α -D-glukofuranoze (387 mg; 1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Postęp reakcji sprawdzano za pomocą TLC. Następnie dodano do mieszaniny nową porcję tlenku benzonitrylu (0,645 mmol) i ponownie ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, z mieszaniny reakcyjnej odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**, 242 mg), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**, 270 mg), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**, 208 mg)

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)-4-metyloizoksazolin (J81)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,21. eluenty: pierwsze CH_2Cl_2 , następnie układ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ = 2/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci jasnozielonego ciała stałego (458 mg; 73%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,43 (to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O-trans*-1 + 5-*O-trans*-2)/(5-*O-cis*-1 + 5-*O-cis*-2)).

5-*O-cis*-1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 1.32 (s, 3H, - CH_3), 1.33 (s, 3H, - CH_3), 1.43 (s, 3H, - CH_3), 1.51 (s, 3H, - CH_3), 3.88 (dq, J = 7.5 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, CH_3CH), 3.97 (dd, J = 8.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.04-4.15 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{CH}^a\text{H}^b$), 4.04-4.15 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.17-4.26 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 4.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 5.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OCHO), 5.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 7.28-7.34 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.37-7.41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-1 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 (CH_3CH), 25.44 (- CH_3), 26.42 (- CH_3), 26.98 (- CH_3), 27.10 (- CH_3), 48.69 (CH_3CH), 67.96 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 72.67 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 81.40 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 81.48 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 83.90 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 104.81 (OCHO), 105.60 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 109.24 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 112.18 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 127.79, 128.45, 131.31, 135.61 (C_{Ar}), 159.71 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-trans*-1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, J = 7.7 Hz, 3H, CH_3CH), 1.33 (s, 3H, - CH_3), 1.34 (s, 3H, - CH_3), 1.44 (s, 3H, - CH_3), 1.52 (s, 3H, - CH_3), 3.56 (qd, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, CH_3CH), 4.00 (dd, J = 8.7 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.04-4.15 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.31-4.37 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.38-4.43 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 5.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OCHO), 5.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 7.28-7.34 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.37-7.41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 5.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, OCHO), 5.83 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 7.28-7.34 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.37-7.41 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans*-1 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.58 (CH₃CH), 25.51 (-CH₃), 26.35 (-CH₃), 26.92 (-CH₃), 27.05 (-CH₃), 52.40 (CH₃CH), 67.74 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 72.93 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 79.67 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 81.17 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 83.90 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 105.51 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 108.89 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 110.03 (OCHO), 112.14 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 127.61, 128.53, 131.34, 135.65 (C_{Ar}), 158.81 (C=N) ppm.

5-*O-cis*-2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.51 (s, 3H, -CH₃), 3.56 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH₃CH), 3.97 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.04-4.15 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂CH^aH^b), 4.04-4.15 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.17-4.26 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 4.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 5.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCHO), 5.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 7.28-7.34 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.37-7.41 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-cis*-2 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (CH₃CH), 25.32 (-CH₃), 26.68 (-CH₃), 26.95 (-CH₃), 26.98 (-CH₃), 48.13 (CH₃CH), 66.37 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 72.85 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 81.00 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 80.83 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 82.41 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 101.93 (OCHO), 105.15 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 109.24 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 112.21 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 127.56, 128.37, 131.31, 135.61 (C_{Ar}), 159.53 (C=N) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃CH), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.42 (s, 3H, -CH₃), 1.51 (s, 3H, -CH₃), 3.63 (qd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH₃CH), 4.00-4.03 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.04-4.15 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.31-4.37 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.31-4.37 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 4.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 5.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, OCHO), 5.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 7.28-7.34 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.37-7.41 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.81 (CH₃CH), 25.27 (-CH₃), 26.65 (-CH₃), 26.88 (-CH₃), 26.95 (-CH₃), 51.73 (CH₃CH), 66.50 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 72.93 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 79.20 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 80.75

(OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 82.75 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 105.24 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 107.78 (OCHO), 108.79 (OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 112.11 (OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 127.32, 128.25, 131.36, 135.65 (C_{Ar}), 158.81 (C=N) ppm.

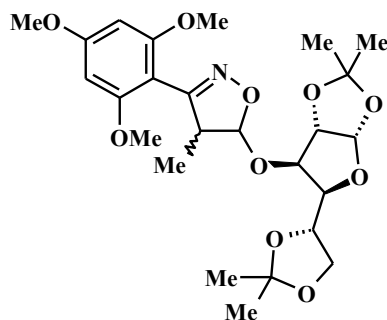
IR (KBr): 3081, 2987, 2938, 2896, 1582, 1560, 1454, 1431, 1382, 1317, 1217, 1166, 1144, 1075, 1021, 911, 848, 786, 729 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 510.11 [M+Na]⁺, 512.10 [M+Na+2H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₂H₂₇³⁵Cl₂NO₇Na [M+Na]⁺ 510.1062 znaleziono 510.1071.

Temperatura topnienia: 163-164°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -*D*-glukofuranozo)-4-metyloizoksazolin (**J82**)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂ : AcOEt = 1 : 1) = 0,75. eluenty: pierwsze CH₂Cl₂, następnie układ CH₂Cl₂/AcOEt = 1/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci bezbarwnego ciała stałego (458 mg; 70%); stosunek izomerów 5-*O*-*trans*/5-*O*-*cis* = 0,45 (to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O*-*trans*-1 + 5-*O*-*trans*-2)/(5-*O*-*cis*-1 + 5-*O*-*cis*-2)).

5-*O*-*cis*-1 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.42 (s, 3H, -CH₃), 1.50 (s, 3H, -CH₃), 3.76 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₃CH), 3.95 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.08 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.07-4.14 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.17-4.24 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂OCH^aH^b), 4.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 4.90 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 5.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHO), 5.83 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂OCHO), 6.13 (s, 2H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O*-cis-1 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (CH₃CH), 25.44 (-CH₃), 26.42 (-CH₃), 26.93 (-CH₃), 27.08 (-CH₃), 49.00 (CH₃CH), 55.47 (OCH₃), 56.06 (2xOCH₃), 67.84 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 72.63 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 81.32 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 81.50 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 83.79 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 90.87 (C_{Ar}), 99.09 (C_{Ar}), 104.57 (OCHO), 105.59 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 109.11 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 112.02 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 158.43 (C=N), 159.74, 162.61 (C_{Ar}) ppm.

5-*O*-trans-1 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃CH), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.42 (s, 3H, -CH₃), 1.49 (s, 3H, -CH₃), 3.49 (qd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, CH₃CH), 3.77 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.93-3.97 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.10 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.17-4.24 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.17-4.24 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, OCHO), 5.84 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.13 (s, 2H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O*-trans-1 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.66 (CH₃CH), 25.53 (-CH₃), 26.42 (-CH₃), 26.86 (-CH₃), 27.01 (-CH₃), 52.34 (CH₃CH), 55.49 (OCH₃), 55.91 (2xOCH₃), 67.45 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 73.03 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 81.07 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 81.12 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 83.83 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 90.87 (C_{Ar}), 98.97 (C_{Ar}), 105.51 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 109.03 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 109.67 (OCHO), 111.94 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 158.55 (C=N), 159.97, 162.64 (C_{Ar}) ppm.

5-*O*-cis-2 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 ppm (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.36 (s, 3H, -CH₃), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.51 (s, 3H, -CH₃), 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (dq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₃CH), 4.00 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.07-4.14 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.07-4.14 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.41-4.45 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.46 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCHO), 5.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.14 (s, 2H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O*-cis-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (CH₃CH), 25.67 (-CH₃), 26.36 (-CH₃), 26.47 (-CH₃), 26.93 (-CH₃), 48.28 (CH₃CH), 55.47 (OCH₃), 55.92 (2xOCH₃), 65.02

(OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 74.53 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 79.46
(OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 80.16 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 82.70
(OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 90.67 (C_{Ar}), 98.54 (C_{Ar}), 101.51 (OCHO), 105.30
(OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 107.97 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 112.08
(OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 158.01 (C=N), 159.74, 162.70 (C_{Ar}) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, CH₃CH), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.43 (s, 3H, -CH₃), 1.50 (s, 3H, -CH₃), 3.44 (qd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH₃CH), 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.93-3.97 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.03 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.32-4.36 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.41-4.45 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.60 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, OCHO), 5.96 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.14 (s, 2H, C_{Ar}-H) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.81 (CH₃CH), 25.31 (-CH₃), 26.32 (-CH₃), 26.47 (-CH₃), 26.90 (-CH₃), 51.76 (CH₃CH), 55.49 (OCH₃), 55.92 (2xOCH₃), 65.31 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 74.06 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 78.38 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 80.45 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 82.79 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 90.74 (C_{Ar}), 98.52 (C_{Ar}), 105.39 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 106.58 (OCHO), 108.11 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 111.92 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 158.26 (C=N), 159.92, 162.73 (C_{Ar}) ppm.

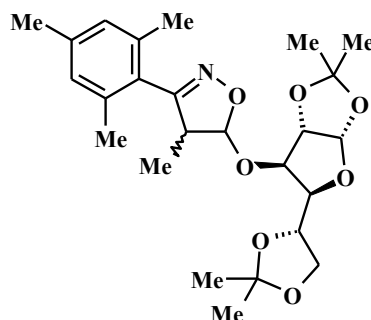
IR (KBr): 2986, 2939, 2897, 2842, 1612, 1585, 1458, 1378, 1226, 1207, 1160, 1131, 1076, 1020, 920, 847, 817, 743 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 532.22 [M+Na]⁺, 533.22 [M+Na+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₅H₃₅NO₁₀Na [M+Na]⁺ 532.2159 znaleziono 532.2159.

Temperatura topnienia: 140-141°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -*D*-glukofuranozo)-4-metyloizoksazolin (J83)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2 : AcOEt = 4,5 : 0,5) = 0,33. eluenty: pierwsze układ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ = 4,5 : 0,5 (v/v), następnie AcOEt . Produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (424 mg; 72%); stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* = 0,43 (to sumaryczny stosunek czterech izomerów, obliczony w następujący sposób: (5-*O-trans*-1 + 5-*O-trans*-2)/(5-*O-cis*-1 + 5-*O-cis*-2)).

5-*O-cis*-1 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 1.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.51 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.19 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.64 (dq, J = 7.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, CH_3CH), 3.96 (dd, J = 8.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.10 (dd, J = 8.6 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.14 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.16-4.23 (m, 1H, $\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 4.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 4.84 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OCHO), 5.81 (d, J = 3.5 Hz, 1H, $\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 6.89 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*O-cis*-1 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (CH_3CH), 19.92 ($2 \times \text{CH}_3$), 21.13 (CH_3), 25.39 ($-\text{CH}_3$), 26.37 ($-\text{CH}_3$), 26.93 ($-\text{CH}_3$), 27.04 ($-\text{CH}_3$), 49.54 (CH_3CH), 67.91 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 72.59 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 81.27 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 81.45 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 83.81 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 104.32 (OCHO), 105.48 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 109.18 ($\text{OCHCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCH}^a\text{H}^b$), 112.14 ($\text{OCHCHOC}((\text{CH}_3)_2)\text{OCHO}$), 124.84, 128.72, 137.12, 138.91 (C_{Ar}), 163.20 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*O-trans*-1 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3CH), 1.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.34 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.50 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.21 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.30 (qd, J = 7.6 Hz, J = 0.7 Hz, 1H, CH_3CH), 4.00 (dd, J = 8.6 Hz, J = 5.2 Hz,

1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.11 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.16-4.23 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.26 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.50 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.74 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.47 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, OCHO), 5.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.88 (s, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-trans-1 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.34 (CH₃CH), 20.06 (2xCH₃), 21.11 (CH₃), 25.47 (-CH₃), 26.29 (-CH₃), 26.74 (-CH₃), 26.93 (-CH₃), 53.69 (CH₃CH), 66.77 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 72.81 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 79.12 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 81.07 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 83.81 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 105.39 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 108.87 (OCHO), 109.08 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 112.09 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 124.62, 128.63, 137.23, 138.99 (C_{Ar}), 162.09 (C=N) ppm.

5-*O*-cis-2 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.33 (s, 3H, -CH₃), 1.44 (s, 3H, -CH₃), 1.52 (s, 3H, -CH₃), 2.23 (s, 6H, 2xCH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.66 (dq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₃CH), 4.00 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.05 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.11 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.34-4.38 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHO), 5.87 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.90 (s, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O*-cis-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (CH₃CH), 19.89 (2xCH₃), 21.11 (CH₃), 25.24 (-CH₃), 26.36 (-CH₃), 26.88 (-CH₃), 27.00 (-CH₃), 49.11 (CH₃CH), 67.65 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 72.54 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 81.03 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 81.07 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 82.24 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 101.09 (OCHO), 105.08 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 109.18 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 112.12 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 124.69, 128.61, 137.12, 138.91 (C_{Ar}), 163.29 (C=N) ppm.

5-*O*-trans-2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃CH), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.33 (s, 3H, -CH₃), 1.41 (s, 3H, -CH₃), 1.49 (s, 3H, -CH₃), 2.26 (s, 6H, 2xCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.33 (qd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, CH₃CH), 3.96-3.99 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.03 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.25-4.27 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b),

4.34-4.38 (m, 1H, OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 4.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 4.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 5.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, OCHO), 5.92 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 6.88 (s, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*O-trans*-2 ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.63 (CH₃CH), 20.06 (2xCH₃), 21.13 (CH₃), 25.22 (-CH₃), 26.33 (-CH₃), 26.68 (-CH₃), 26.83 (-CH₃), 53.34 (CH₃CH), 66.72 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 72.63 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 78.66 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 80.88 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 82.29 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 105.14 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 106.25 (OCHO), 108.96 (OCHCHCHOC((CH₃)₂)OCH^aH^b), 112.01 (OCHCHOC((CH₃)₂)OCHO), 124.48, 128.75, 137.23, 139.01 (C_{Ar}), 162.22 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2986, 2936, 2901, 2739, 1613, 1457, 1374, 1322, 1258, 1217, 1166, 1134, 1075, 1020, 921, 850, 819, 736 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 462.25 [M+H]⁺, 484.23 [M+Na]⁺, 945.47 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₅H₃₅NO₇Na [M+Na]⁺ 484.2311 znaleziono 484.2314.

Temperatura topnienia: 159-160°C

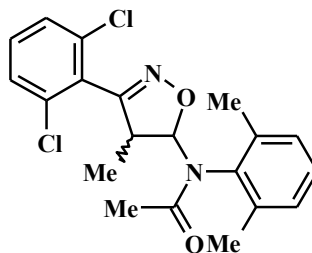
4. 21. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5-*N*-podstawionych izoksazolin

*Ogólna procedura otrzymywania 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-*N*-podstawionych izoksazolin i 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-metylo-4-*N*-podstawionych izoksazolin (J84-J92)*

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną, umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol), układ *N*-(1-propenylowy)^{a)} (1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} (*E*)-*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J43**); (*E*)-*N*-(2-metylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid; (*E*)-*N*-(4-metylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid; (*E*)-*N*-(3-metoksyfenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid; (*E*)-*N*-(2-bromofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid; (*E*)-*N*-(2-chlorofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J44**); (*E*)-*N*-(4-chlorofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid; (*E*)-*N*-fenylo-*N*-(1-propenylo)acetamidu (**J45**); (*E*)-*N*-(1-propenylo)-ftalimidu (**J47**).

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metylo-5-(*N*-(2,6-dimetylofenyl)-*N*-acetamido)izoksazolin (J84)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt/Hx = 1 : 1) = 0,80. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (302 mg, 60%); izomer 5-*N-trans*. R_f (AcOEt/Hx = 1 : 1) = 0.80. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (16 mg, 3%); izomer 5-*N-cis*.

5-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.80 (s, 3H, COCH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.52 (dq, J = 7.4 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, CH_3CH), 6.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H, OCHN), 7.15-7.27 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.59 (CH_3CH), 18.84 (CH_3), 18.87 (CH_3), 22.75 (CH_3CO), 45.90 (CH_3CH), 93.57 (OCHN), 128.28, 128.78, 129.09, 130.25, 131.07, 135.73, 137.51, 139.58 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 156.68 ($\text{C}=\text{N}$), 172.53 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

5-*N-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 7.4 Hz, 3H CH_3CH), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.61 (m, 1H, CH_3CHO), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CHN), 7.15-7.27 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.76 (CH_3CH), 18.85 (CH_3), 18.88 (CH_3), 23.67 (CH_3CO), 53.00 (CH_3CHO), 93.57 (CHN), 127.67, 128.81, 129.07, 130.24, 131.30, 135.54, 137.27, 139.57 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 157.54 ($\text{C}=\text{N}$), 170.21 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

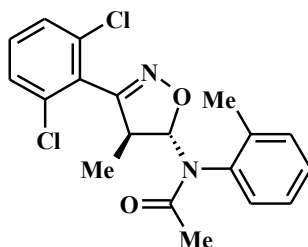
IR (KBr): 3069, 3018, 2969, 2933, 2876, 1674, 1560, 1428, 1370, 1312, 1278, 1192, 1080, 1034, 924, 871, 785, 732 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 397.11 [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 413.08 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 789.19 [$2\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 805.17 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

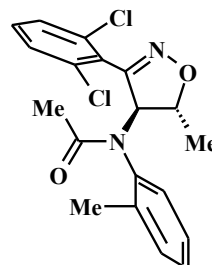
HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{20}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 413.0800 znaleziono 413.0801.

Temperatura topnienia: 121-122°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metylo-5-(*N*-(2-metylofenyl)-*N*-acetamido)izoksazoliny i *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-metylo-4-(*N*-(2-metylofenyl)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J85)



5-*N-trans*



4-*N-trans*

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (Hx : AcOEt = 3,5 : 1,5) = 0,31. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (268,5 mg, 59%); izomer 5-*N-trans*. R_f (Hx : AcOEt = 3,5 : 1,5) = 0,31. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (89,5 mg, 20%); izomer 4-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.82 (s, 3H, CH_3CO), 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.29 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, CH_3CH), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H, OCHN), 7.46-7.49 (m, 6H, C_{Ar}), 7.48 (m, 1H, C_{Ar}) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.99 (CH_3CH), 18.11 (CH_3), 23.10 (CH_3CO), 45.70 (CH_3CH), 92.31 (OCHN), 128.19, 128.29, 128.48, 129.39, 131.07, 131.19, 131.29, 135.55, 136.82, 137.30 (C_{Ar}), 156.76 ($\text{C}=\text{N}$), 172.53 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

4-*N-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.81 (s, 3H, CH_3CO), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.77 (qd, J = 7.4 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, CH_3CHO), 6.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H, CHN), 7.46-7.49 (m, 6H, C_{Ar}) ppm.

4-*N-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.47 (CH_3CH), 18.54 (CH_3), 23.29 (CH_3CO), 47.85 (CH_3CHO), 93.38 (CHN), 127.07, 127.54, 127.60, 129.36, 130.94, 131.13, 132.28, 135.45, 137.37, 139.23 (C_{Ar}), 157.56 ($\text{C}=\text{N}$), 172.24 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

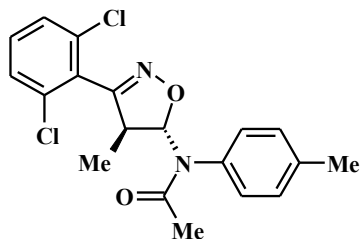
IR (KBr): 3073, 2975, 2932, 2874, 1680, 1580, 1558, 1491, 1430, 1372, 1302, 1280, 1192, 1090, 924, 866, 785, 730 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 377.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 399.06 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.0824 znaleziono 377.0823.

Temperatura topnienia: 121-122°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolin (J86)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury opisanej. R_f (AcOEt : Hx = 1,5 : 3,5) = 0,40.

Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (344 mg, 76%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, J = 7.4 Hz, 3H, OCHCH_3), 1.87 (s, 3H, COCH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.51 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, CH_3CH), 7.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OCHN), 7.04-7.24 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.37 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.45 (CH_3CH), 21.15 (CH_3), 23.50 (COCH_3), 46.72 (CH_3CH), 92.11 (OCHN), 127.68, 128.16, 130.37, 131.04, 135.42, 135.43, 135.55, 139.16 (C_{Ar}), 157.27 ($\text{C}=\text{N}$), 172.24 (CO) ppm.

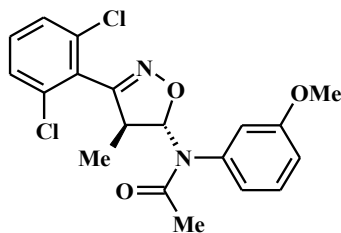
IR (KBr): 3067, 2990, 2969, 2931, 2874, 1682, 1580, 1558, 1512, 1426, 1364, 1284, 1191, 1097, 926, 875, 781, 731 cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z 399.06 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 775.14 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 399.0643 znaleziono 399.0640.

Temperatura topnienia: 144-145°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(3-metoksyfenylo)-*N*-acetamido)izoksazolin (J87)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (Hx : AcOEt = 2 : 3) = 0,37. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (321 mg, 63%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.94 (s, 3H, CH_3CO), 3.55 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, CH_3CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.80-6.91 (s, 1H,

C_{Ar-H}), 6.94 (ddd, $J = 8.4$, $J = 2.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCHN), 7.17-7.27 (m, 4H, C_{Ar-H}), 7.29-7.34 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

***5-N-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** $\delta = 15.52$ (CH₃CH), 23.45 (CH₃CO), 46.65 (CH₃CH), 55.68 (OCH₃), 92.20 (OCHN), 115.66, 115.72, 122.49, 127.67, 128.24, 131.09, 135.46, 135.47, 139.39 (C_{Ar}), 157.45 (C=N), 163.50 (C_{Ar}), 172.05 (COCH₃) ppm.

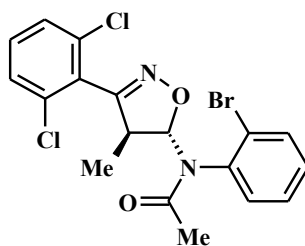
IR (KBr): 3061, 2981, 2933, 2842, 1675, 1596, 1490, 1430, 1379, 1310, 1215, 1102, 1082, 1037, 929, 872, 786, 730 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 393.08 [M+H]⁺, 415.06 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₁₉³⁵Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺ 393.0773 znaleziono 393.0771.

Temperatura topnienia: 170-171°C

Otrzymywanie trans-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(N-(2-bromofenylo)-N-acetamido)izoksazoliny (J88)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt : Hx = 1 : 4) = 0.53. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (310 mg, 54%); izomer *5-N-trans*.

***5-N-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 1.32$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH), 1.88 (s, 3H, CH₃CO), 3.45 (dq, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₃CH), 7.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCHN), 7.17-7.25 (m, 3H, C_{Ar-H}), 7.29 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.42 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.67 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.71 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

***5-N-trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃):** $\delta = 16.07$ (CH₃CH), 23.25 (CH₃CO), 46.07 (CH₃CH), 92.08 (OCHN), 126.10, 127.55, 128.25, 129.90, 130.80, 131.13, 133.22, 133.67, 135.39, 137.59 (C_{Ar}), 157.24 (C=N), 171.70 (COCH₃) ppm.

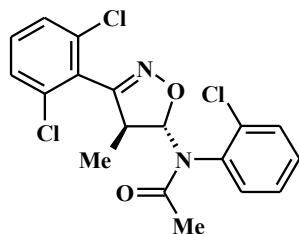
IR (KBr): 3075, 2974, 2932, 2866, 1602, 1560, 1484, 1431, 1387, 1308, 1197, 1093, 990, 959, 825, 778, 759, 737 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 464.96 [M+Na]⁺.

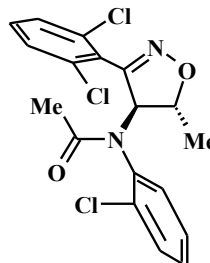
HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₈H₁₅³⁵Cl₂⁷⁹BrN₂O₂Na [M+Na]⁺ 462.9592 znaleziono 462.9583.

Temperatura topnienia: 137-138°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(*N*-(2-chlorofenilo)-*N*-acetamido)izoksazoliny i *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-(*N*-(2-chlorofenilo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J89)



5-*N-trans*



4-*N-trans*

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt : Hx = 2 : 3) = 0,62. Produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (288 mg, 56%); izomer 5-*N-trans*. R_f (AcOEt : Hx = 2 : 3) = 0,62. Produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (25 mg, 5%); izomer 4-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.87 (s, 3H, CH_3CO), 3.40 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CH), 7.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCHN), 7.14-7.25 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.18-7.40 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.52-7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64-7.68 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.68 (CH_3CH), 22.71 (CH_3CO), 45.91 (CH_3CH), 91.85 (OCHN), 127.21, 128.06, 128.99, 130.29, 130.54, 131.06, 132.85, 134.56, 135.06, 135.65 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 157.11 (C=N), 171.48 (C=O) ppm.

4-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.84 (s, 3H, CH_3CO), 3.41 (dq, J = 7.4 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CH_3CH), 6.33 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CHN), 7.14-7.25 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.18-7.40 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.52-7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.64-7.68 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

4-*N-trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.82 (CH_3CH), 23.06 (CH_3CO), 51.52 (CH_3CH), 94.56 (CHN), 127.84, 128.36, 128.39, 128.51, 130.46, 131.21, 131.66, 135.13, 135.27, 136.65 ($\text{C}_{\text{Ar-C}}$), 158.82 (C=N), 171.61 (C=O) ppm.

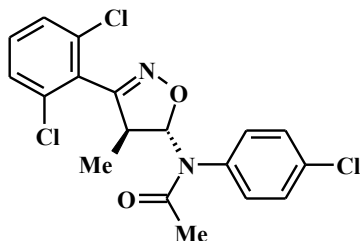
IR (KBr): 3069, 2976, 2933, 2873, 1687, 1581, 1558, 1479, 1431, 1373, 1301, 1193, 1106, 1059, 926, 867, 786, 727 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 403.04 $[\text{M}+\text{Li}]^+$, 419.01 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 801.05 $[2\text{M}+\text{Li}]^+$, 817.03 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 419.0097 znaleziono 419.0085.

Temperatura topnienia: 129-130°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(*N*-(4-chlorofenilo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J90)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt : Hx = 3 : 2) = 0,74. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (316 mg, 62%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.89 (s, 3H, CH_3CO), 3.48 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH_3CH), 7.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OCHN), 7.18-7.30 (m, 4H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34-7.46 (m, 3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.43 (CH_3CH), 23.42 (CH_3CO), 46.95 (CH_3CH), 91.90 (OCHN), 127.25, 128.21, 128.77, 128.82, 131.15, 131.91, 135.24, 136.63 (C_{Ar}), 157.34 (C=N), 171.58 (COCH_3) ppm.

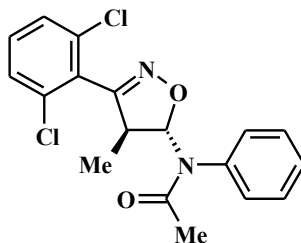
IR (KBr): 3066, 2970, 2931, 2874, 1679, 1577, 1559, 1493, 1429, 1377, 1301, 1193, 1097, 1018, 923, 872, 782, 728 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 403.04 [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 419.01 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 801.06 [$2\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 819.03 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 419.0097 znaleziono 419.0097.

Temperatura topnienia: 142-143°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (J91)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt : Hx = 2 : 3) = 0,67. Produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (260 mg, 56%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 1.88 (s, 3H, CH₃CO), 3.51 (dq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH₃CH), 7.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, OCHN), 7.16-7.25 (m, 4H, C_{Ar-H}), 7.37-7.47 (m, 3H, C_{Ar-H}), 7.52 (s, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*N-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.50 (CH₃CH), 23.59 (COCH₃), 46.77 (CH₃CH), 92.17 (OCHN), 127.64, 128.22, 129.16, 130.70, 131.09, 135.46, 138.29 (C_{Ar}), 157.35 (C=N), 172.12 (CO) ppm.

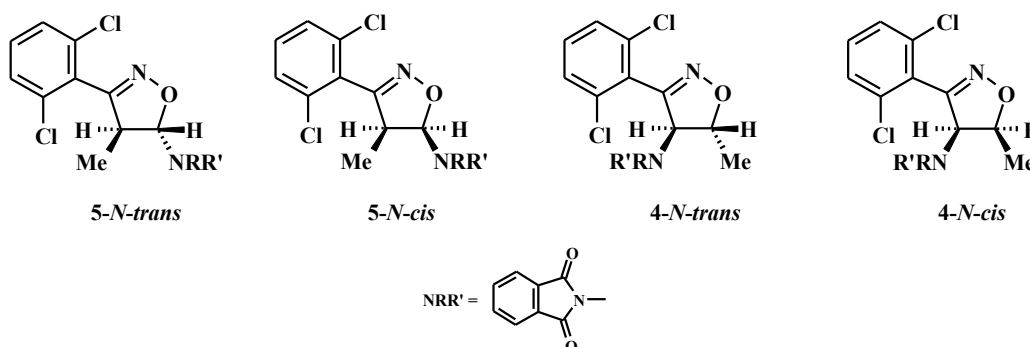
IR (KBr): 3045, 2979, 2937, 2875, 1676, 1582, 1559, 1492, 1430, 1376, 1306, 1192, 1100, 1080, 920, 871, 783, 732 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 369.08 [M+Li]⁺, 385.05 [M+Na]⁺, 733.13 [2M+Li]⁺, 749.11 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₈H₁₆³⁵Cl₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 385.0487 znaleziono 385.0487.

Temperatura topnienia: 135-136°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolin i (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-ftalimido)-5-metyloizoksazolin (J92)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. *R_f* (CH₂Cl₂) = 0,70. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (337 mg, 70%); izomer 5-*N-trans*. *R_f* (CH₂Cl₂) = 0,70. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (50 mg, 10%); izomer 4-*N-trans*.

5-*N-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 4.60 (dq, *J* = 7.9 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₃CH), 6.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, OCHN), 7.29-7.35 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.38-7.45 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.75-7.82 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.89-7.95 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*N-trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.36 (CH₃CH), 47.04 (CH₃CH), 88.19 (OCHN), 123.98, 127.46, 128.59, 131.35, 131.86, 134.76, 135.84 (C_{Ar}), 158.26 (C=N), 166.86 (2xCO) ppm.

4-*N-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃CH), 5.30 (dq, *J* = 6.6 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H, CH₃CHO), 5.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CHN), 7.29-7.35 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.38-7.45 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.75-7.82 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.89-7.95 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*N-trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.28 (CH₃CH), 41.82 (CH₃CHO), 79.19 (CHN), 123.41, 128.46, 129.69, 131.35, 131.16, 134.26, 135.92 (C_{Ar}), 152.66 (C=N), 168.78 (2xCO) ppm

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,78. Produkt reakcji otrzymano w postaci żółtego oleju: 3,5 mg, 0,7%, izomer 5-*N-cis*; 6,5 mg, 1,3%, 4-*N-cis*.

5-*N-cis* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (d, J = 6,7 Hz, 3H, CH₃CH), 5.24 (dq, J = 10.9 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, CH₃CH), 5.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H, OCHN), 7.29-7.35 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.38-7.45 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.75-7.82 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.89-7.95 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*N-cis* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃CH), 5.07 (dq, J = 9.5 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, CH₃CHO), 6.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H, CHN), 7.29-7.35 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.38-7.45 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.75-7.82 (m, 2H, C_{Ar-H}), 7.89-7.95 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

IR (KBr): 3069, 2986, 2935, 2878, 1781, 1730, 1560, 1432, 1370, 1319, 1194, 1074, 1016, 871, 777, 731, 716 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 379.6 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₈H₁₂³⁵Cl₂N₂O₃Na [M+Na]⁺ 397.0123 znaleziono 397.0123.

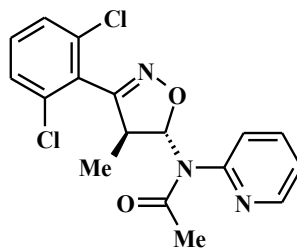
Temperatura topnienia: 210-211°C

Ogólna procedura otrzymywania trans-3-arylo-4-metylo-5-(N-(pirydyn-2-ylo)-N-acetamido)izoksazolin (J93-J95)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono trwały tlenek benzonitrylu^{a)} (1,29 mmol), *N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**) (227 mg; 1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Następnie dodano porcję „świeżego” tlenku nitrylu (1,29 mmol) i kontynuowano mieszanie oraz ogrzewanie w temperaturze 40°C przez kolejne 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą techniki ¹H NMR. Po zakończeniu reakcji, z mieszaniny odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej, surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metylo-5-(*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J93)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt : Hx) = 3,5 : 1,5 = 0,49. Produkt uzyskano w postaci brązowego ciała stałego (369 mg, 79%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 1.89 (s, 3H, CH_3CO), 3.72 (dq, J = 7.4 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, CH_3CH), 7.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H, OCHN), 7.18-7.22 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.24-7.27 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.34 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 4.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.58 (dt, J = 7.9 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.81 (td, J = 7.7 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 8.59 (ddd, J = 4.9 Hz, J = 2.0 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*N-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.62 (CH_3CH), 23.40 (COCH_3), 47.25 (CH_3CH), 92.22 (OCHN), 124.28, 125.70, 127.51, 128.31, 131.18, 135.34, 139.47, 149.82, 152.08 (C_{Ar}), 157.96 ($\text{C}=\text{N}$), 171.20 (COCH_3) ppm.

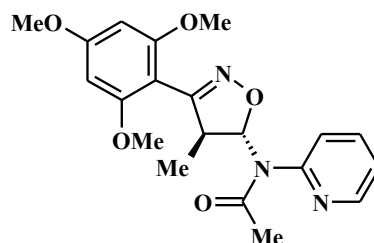
IR (KBr): 3076, 2999, 2967, 2937, 2883, 1690, 1584, 1466, 1431, 1365, 1309, 1195, 1084, 936, 875, 769, 730 cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z 370.07 [$\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 386.04 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 735.12 [$2\text{M}+\text{Li}$] $^+$, 751.09 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 386.0439 znaleziono 386.0439.

Temperatura topnienia: 138-139°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,4,6-trimetoksyfenilo)-4-metylo-5-(*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J94)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt) = 0,24. Produkt uzyskano w postaci jasnobrązowego ciała stałego (377 mg, 76%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 1.89 (s, 3H, CH₃CO), 3.60 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.59 (dq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₃CH), 3.77 (s, 3H, 3xOCH₃), 6.01 (s, 2H, C_{Ar-H}), 6.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, OCHN), 7.33 (ddd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.76 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 8.60 (ddd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*N-trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.88 (CH₃CH), 23.40 (CH₃), 47.70 (CH₃CH), 55.42 (OCH₃), 55.83 (2xOCH₃), 90.61 (OCHN), 91.19, 98.59, 123.63, 125.07, 138.98, 149.03, 152.53(C_{Ar}), 157.23 (C=N), 159.73, 162.44 (C_{Ar}), 170.99 (COCH₃) ppm.

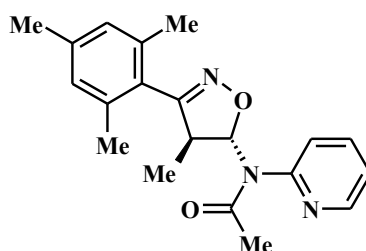
IR (KBr): 3063, 2997, 2964, 2939, 2842, 1670, 1605, 1470, 1443, 1371, 1317, 1208, 1163, 1125, 927, 862, 811, 750 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 408.15 [M+Na]⁺, 793.32 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₀H₂₃N₃O₅Na [M+Na]⁺ 408.1535 znaleziono 408.1535.

Temperatura topnienia: 158-159°C

Otrzymywanie trans-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4-metylo-5-(N-(pirydyn-2-ylo)-N-acetamido)izoksazoliny (J95)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (Hx : AcOEt = 1 : 1) = 0,23; eluenty: pierwsze układ Hx/AcOEt = 1/1 (v/v), następnie AcOEt. Produkt uzyskano w postaci jasno brązowego ciała stałego (336 mg, 78%); izomer 5-*N-trans*.

5-*N-trans* ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 1.81 (s, 6H, 2xCH₃), 1.87 (s, 3H, CH₃CO), 2.21 (s, 3H,), 3.57 (dq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, CH₃CH), 6.76 (s, 2H, C_{Ar-H}), 6.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, OCHN), 7.35 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 7.81 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, C_{Ar-H}), 8.58 (ddd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*N-trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.61 (CH₃CH), 19.79 (2xCH₃), 21.07 (CH₃), 23.36 (CH₃CO), 48.89 (CH₃CH), 91.70 (OCHN), 124.22, 124.52, 125.70, 128.71, 137.00, 138.84, 139.24, 149.76, 152.24 (C_{Ar}), 161.55 (C=N), 170.99 (COCH₃) ppm.

IR (KBr): 3053, 3018, 2968, 2919, 2872, 1675, 1585, 1471, 1440, 1372, 1313, 1125, 1044, 903, 858, 766, 747 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 360.17 [M+Na]⁺, 361.17 [M+Na+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₀H₂₃N₃O₂Na [M+Na]⁺ 360.1688 znaleziono 360.1692.

Temperatura topnienia: 117-118°C

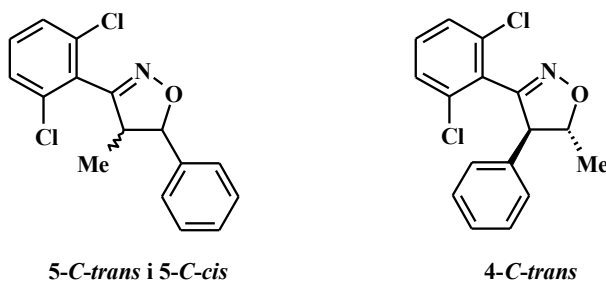
4. 22. Otrzymywanie 3-arylo-4-metylo-5-C-podstawionych izoksazolin

Ogólna procedura otrzymywanie (cis + trans)-5-arylo-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolin (J96-J98)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol) w chlorku metylenu (12 mL) i układ C-(1-propenyłowy)^{a)} (1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym.

^{a)} (E)-1-(1-propenylo)-3,4-metylenodioksybenzen (**J49**), (E + Z)-pentafluoro-(1-propenylo)benzen (**J50**), (E + Z)-1-propenylobenzen (**J51**)

Otrzymywanie (cis + trans)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenyl-4-metyloizoksazolin i trans-(2,6-dichlorofenylo)-4-fenyl-5-metyloizoksazolin (J96)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,47. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (171 mg, 43%); stosunek izomerów 5-C-trans/5-C-cis = 9,3. R_f (CH₂Cl₂) = 0,47. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (136 mg, 35%); izomer 4-C-trans.

5-C-cis ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH), 4.07 (dq, J = 10.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CHCHO), 5.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CHCHO), 7.28-7.33 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.36-7.43 (m, 5H, C_{Ar-H}), 7.43-7.50 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

5-C-cis ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.27 (CH_3CH), 48.67 (CHCHO), 86.09 (CHCHO), 126.95, 128.01, 128.08, 128.39, 128.73, 129.83, 135.57, 136.28 (C_{Ar}), 158.40 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-C-trans ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3CH), 3.81 (dq, J = 9.7 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CHCHO), 5.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CHCHO), 7.28-7.33 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.36-7.43 (m, 5H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.43-7.50 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-C-trans ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.46 (CH_3CH), 53.65 (CHCHO), 90.80 (CHCHO), 126.36, 128.25, 128.35, 128.55, 128.85, 131.15, 135.36, 139.67 (C_{Ar}), 158.06 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

4-C-trans ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3CHO), 4.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHCHO), 4.97 (dq, J = 7.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, CHCHO), 7.13-7.17 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.21-7.27 (m, 7H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

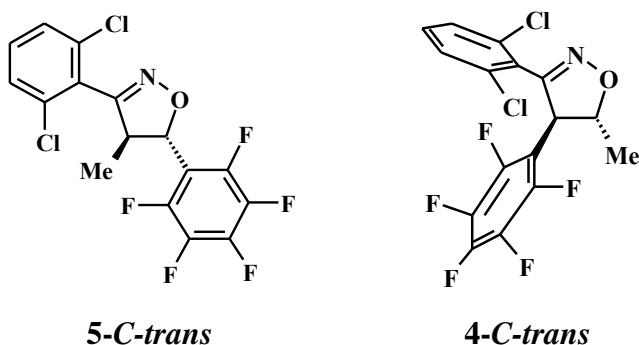
4-C-trans ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.12 (CH_3CHO), 63.04 (CHCHO), 86.21 (CHCHO), 126.36, 127.93, 128.35, 128.42, 128.82, 130.81, 135.49, 136.6 (C_{Ar}), 156.20 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

IR (KBr): 3064, 3031, 2973, 2931, 2872, 1580, 1559, 1493, 1455, 1429, 1316, 1194, 1080, 878, 784, 729, 700 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z 306.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 328.03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_2\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 328.0272 znaleziono 328.0269.

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazoliny i *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(pentafluorofenylo)-5-metyloizoksazoliny (J97)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluen) = 0,53. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (154 mg, 30%); izomer 5-C-trans. R_f (toluen) = 0,45. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (201 mg, 39%); izomer 4-C-trans.

5-C-trans ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH), 4.13 (dq, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₃CH), 5.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH), 7.23-7.28 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.30-7.33 (m, 1H, C_{Ar-H}) ppm.

5-C-trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.26 (s, CH₃CH), 51.33 (s, CH₃CH), 80.38 (s, CHO), 112.47 (td, *J* = 13.4 Hz, *J* = 3.4 Hz, C1'), 127.31 (s, C1), 128.54 (s, C3 i C5), 131.46 (s, C4), 135.59 (s, C2 i C6), 137.73 (ddt, *J* = 252.0 Hz, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, C2' i C6'), 141.10 (dt, *J* = 255.8 Hz, *J* = 13.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, C4'), 145.60 (dd, *J* = 252.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, C3' i C5'), 157.74 (s, C=N) ppm.

5-C-trans ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -161.30 (dt, *J* = 21.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2F), -152.76 (t, *J* = 20.9 Hz, 1F), -142.05 (dd, *J* = 22.3 Hz, *J* = 8.2 Hz, 2F) ppm.

4-C-trans ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CHO), 4.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHCHO), 5.08 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CHO), 7.32-7.36 (m, 1H, C_{Ar-H}), 7.40-7.43 (m, 2H, C_{Ar-H}) ppm.

4-C-trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.39 (s, CH₃CHO), 51.49 (s, CHCHO), 82.64 (s, CH₃CHO), 110.06 (td, *J* = 15.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, C1'), 126.77 (s, C1), 128.70 (s, C3 i C5), 131.50 (s, C4), 135.68 (s, C2 i C6), 137.73 (ddt, *J* = 252.0 Hz, *J* = 14.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, C2' i C6'), 141.10 (dt, *J* = 255.8 Hz, *J* = 13.4 Hz, *J* = 5.1 Hz, C4'), 145.42 (dddd, *J* = 250.5 Hz, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, C3' i C5'), 150.99 (s, C=N) ppm.

4-C-trans ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -161.13 (dt, *J* = 21.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 2F), -153.36 (t, *J* = 21.0 Hz, 1F), -141.37 (dd, *J* = 21.3 Hz, *J* = 8.5 Hz, 2F) ppm.

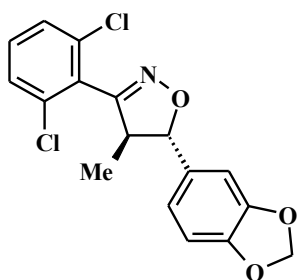
IR (KBr): 2982, 2928, 2868, 1656, 1585, 1560, 1524, 1505, 1429, 1379, 1304, 1122, 1098, 1018, 985, 914, 888, 838, 774, 723, 699 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 396.00 [M+H]⁺.

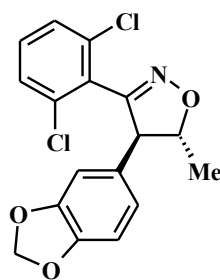
HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₉³⁵Cl₂NO¹⁹F₅ [M+H]⁺ 395.9981 znaleziono 395.9978.

Temperatura topnienia: 88-89°C

Otrzymywanie *trans*-5-(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazoliny
i *trans*-4-(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-metyloizoksazoliny (J98)



5-C-*trans*



4-C-*trans*

Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,50. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (252 mg, 56%); izomer 5-C-*trans*. R_f (CH_2Cl_2) = 0,50. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (50 mg, 11%); izomer 4-C-*trans*.

5-C-*trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 3.76 (dq, J = 9.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, CHCH_3), 5.19 (d, J = 9.9 Hz, 1H, OCH), 5.99 (s, 2H, OCH_2O), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.91 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.25-7.33 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.37-7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-C-*trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 15.38 (CH_3), 55.48 (CHCH_3), 90.94 (OCH), 101.38 (OCH_2O), 106.83, 108.45, 120.36, 128.43, 128.55, 130.85, 131.16, 135.60, 148.00, 148.30 (C_{Ar}), 158.23 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

4-C-*trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 4.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CHCHO), 4.87 (dq, J = 7.8 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, OCHCH_3), 5.91 (d, J = 1.4 Hz, 2H, OCH_2O), 6.67 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 6.76 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.18 (dd, J = 8.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 7.25-7.33 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

4-C-*trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.11 (CH_3), 62.85 (OCHCH_3), 86.27 (CHCHO), 101.28 (OCH_2O), 108.49, 108.58, 121.77, 128.16, 128.23, 130.41, 133.42, 135.48, 147.41, 148.08 (C_{Ar}), 156.34 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

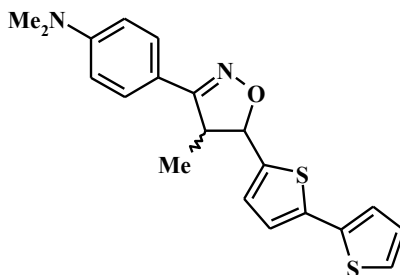
IR (KBr): 3072, 2968, 2900, 2874, 2795, 1609, 1582, 1558, 1493, 1442, 1428, 1381, 1320, 1248, 1190, 1102, 1030, 963, 912, 888, 784, 727 cm^{-1} .

MS (ESI $^+$) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.0362, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.0173.

HRMS (ESI $^+$): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.0165 znaleziono 372.0173.

Temperatura topnienia: 107-108°C

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-3-(4-*N,N*-dimetyloamminofenylo)-4-metyloizoksazolin (*J99*)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono roztwór *N,N*-dimetylobenzaldoksydu (212 mg; 1,29 mmol) w chlorku metylenu (12 mL). Po uzyskaniu klarownego roztworu dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (188 mg; 1,41 mmol) i kroplę 36% roztworu kwasu solnego w celu zainicjowania reakcji. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie dodano (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofen (266 mg; 1,29 mmol) i trietyloaminę (0,22 mL; 162 mg; 1,6 mmol). Mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chodnicą zwrotną w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Potem lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,57. Produkt uzyskano w postaci czerwonego oleju (137 mg, 29%); stosunek izomerów 5-*C-trans*/5-*C-cis* = 5,0.

5-*C-cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.88 (s, 6H, 2xCH₃), 3.77 (qd, J = 7.1 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, CH₃CH), 5.45 (dd, J = 4.8 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, OCH), 6.69 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.1 Hz, 2H, C3H i C5H), 6.96 (dd, J = 3.7 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, C4H (*bitiofen*)), 6.99 (dd, J = 5.1 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, C4'H (*bitiofen*)), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H, C3H (*bitiofen*)), 7.12 (dd, J = 3.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C3'H), 7.20 (dd, J = 5.1 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C5'H (*bitiofen*)), 7.55 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, C2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C6H) ppm.

5-*C-cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.76 (CH₃), 43.45 (2xCH₃), 50.51 (CH₃CH), 85.76 (CHO), 115.78 (C3 i C5), 122.88 (C1), 123.33 (C3' (*bitiofen*)), 124.02 (C3 (*bitiofen*)), 124.73 (C5' (*bitiofen*)), 125.82 (C4' (*bitiofen*)), 126.34 (C4 (*bitiofen*)), 129.51 (C2 i C6), 137.06 (C2' (*bitiofen*)), 137.74 (C2 (*bitiofen*)), 142.21 (C5 (*bitiofen*)), 151.93 (C4), 159.60 (C=N) ppm.

5-*C-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.00 (s, 6H, 2xCH₃), 3.78 (dq, J = 7.1 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, CH₃CH), 5.41 (dd, J = 4.4 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, OCH), 6.70-6.73 (m, 2H, C3H i C5H), 6.96 (dd, J = 3.7 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, C4H (*bitiofen*)),

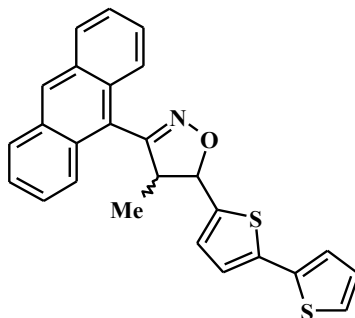
6.98 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, C4'H (*bitiofen*)), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, C3H (*bitiofen*)), 7.11 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C3'H (*bitiofen*)), 7.18 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C5'H (*bitiofen*)), 7.58-7.62 (m, 2H, C2H i C6H) ppm.

5-C-*trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.99$ (CH_3), 40.24 ($2\times\text{CH}_3$), 50.89 (CH_3CH), 85.10 (CHO), 111.95 (C3 i C5), 119.86 (C1), 123.28 (C3' (*bitiofen*)), 123.89 (C3 (*bitiofen*)), 124.57 (C5' (*bitiofen*)), 125.54 (C4' (*bitiofen*)), 127.87 (C4 (*bitiofen*)), 128.46 (C2 i C6), 137.24 (C2' (*bitiofen*)), 137.43 (C2 (*bitiofen*)), 143.05 (C5 (*bitiofen*)), 151.54 (C4), 160.80 (C=N) ppm.

MS (ESI^+) m/z 369.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1095 znaleziono 369.1096.

Otrzymywanie (cis+trans)-3-(antracen-9-ylo)-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metyloizoksazolin (J100)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono roztwór oksymu antracen-9-ylokarboaldehydu (285 mg; 1,29 mmol) w DMF (12 mL). Po uzyskaniu klarownego roztworu dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (188 mg; 1,41 mmol) i kroplę 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie kolbę zaopatrzoną w chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu), po czym dodano (*E* + *Z*)-5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofen (266 mg; 1,29 mmol) i trietyloaminę (0,22 mL; 162 mg; 1,6 mmol). Ponownie mieszano oraz ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Potem lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,61. Produkt uzyskano w postaci gęstego zielonego oleju (131 mg, 24%); stosunek izomerów 5-*C-trans*/5-*C-cis* = 7,69.

5-C-*cis* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 4.10 (dq, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_3CH), 6.28 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, OCH), 7.05 (dd, $J = 5.1$

Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, C4'H (*bitiofen*)), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, C3H (*bitiofen*)), 7.17 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, C4H (*bitiofen*)), 7.23 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C3'H (*bitiofen*)), 7.25 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C5'H (*bitiofen*)), 7.48-7.55 (m, 4H, C2H, C3H, C6H i C7H), 7.96-8.12 (m, 4H, C1H, C4H, C5H i C8H), 8.54 (s, 1H, C10H) ppm.

5-C-*cis* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.39$ (CH_3), 51.79 (CH_3CH), 82.49 (CHO), 122.48 (C9), 123.56 (C3' (*bitiofen*)), 123.98 (C3 (*bitiofen*)), 124.71 (C5' (*bitiofen*)), 125.61 (C1 i C8), 126.65 (C4' (*bitiofen*)), 126.87 (C3 i C6), 127.35 (C4 i C5), 128.01 (C4 (*bitiofen*)), 128.79 (C2 i C7), 129.21 (C9a i C9b), 131.32 (C10), 133.61 (C10a i C10b), 137.26 (C2' (*bitiofen*)), 137.93 (C2 (*bitiofen*)), 141.48 (C5 (*bitiofen*)), 161.22 (C=N) ppm.

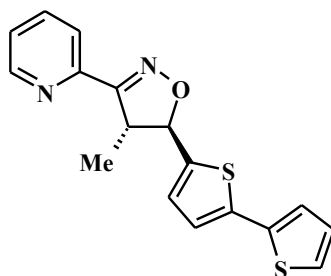
5-C-*trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.03 (dq, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.69 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, OCH), 7.06 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, C4'H (*bitiofen*)), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, C3H (*bitiofen*)), 7.17 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H, C4H (*bitiofen*)), 7.25 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C3'H (*bitiofen*)), 7.26 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C5'H (*bitiofen*)), 7.48-7.55 (m, 4H, C2H, C3H, C6H i C7H), 7.96-8.12 (m, 4H, C1H, C4H, C5H i C8H), 8.54 (s, 1H, C10H) ppm.

5-C-*trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.55$ (CH_3), 56.36 (CH_3CH), 85.99 (CHO), 122.17 (C9), 123.68 (C3' (*bitiofen*)), 124.20 (C3 (*bitiofen*)), 124.93 (C5' (*bitiofen*)), 125.61 (C1 i C8), 126.49 (C4' (*bitiofen*)), 126.87 (C3 i C6), 127.35 (C4 i C5), 128.05 (C4 (*bitiofen*)), 128.88 (C2 i C7), 129.13 (C9a i C9b), 131.32 (C10), 133.61 (C10a i C10b), 137.19 (C2' (*bitiofen*)), 138.14 (C2 (*bitiofen*)), 141.48 (C5 (*bitiofen*)), 160.78 (C=N) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 425.2 [M]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ [M]⁺ 425.0908 znaleziono 425.0905.

Otrzymywanie *trans*-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazoliny (J101)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną, umieszczono chlorek *N*-hydroksypirydyn-2-ylokarboksimidolowy (202 mg; 1,29 mmol), 5-(1-propenylo)-2,2'-bitiofen (266 mg; 1,29 mmol) w DMF (12 mL), a następnie dodano trietyloaminę (0,22 mL; 162 mg; 1,6 mmol). Mieszaninę reakcyjną

mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Następnie lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując chlorek metylenu jako eluent. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0,57$. Produkt uzyskano w postaci jasno brązowego oleju (142 mg, 34%); izomer 5-*C-trans*.

5-*C-trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 4.09 (dq, $J = 7.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.50 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, OCH), 6.98 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, $\text{C4}'\text{H}$ (*bitiofen*)), 6.99 (dd, $J = 3.7$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, C4H (*bitiofen*)), 7.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, C3H (*bitiofen*)), 7.12 (dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{C3}'\text{H}$ (*bitiofen*)), 7.18 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{C5}'\text{H}$ (*bitiofen*)), 7.29 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C5H), 7.72 (td, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, C4H), 8.04 (dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C3H), 8.61 (ddd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C6H) ppm.

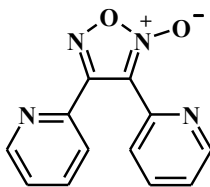
5-*C-trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.63$ (CH_3), 50.30 (CH_3CH), 86.34 (OCH), 122.51 (C5), 123.39 (C3), 124.00 ($\text{C3}'$ (*bitiofen*)), 124.35 (C3 (*bitiofen*)), 124.71 ($\text{C5}'$ (*bitiofen*)), 125.94 ($\text{C4}'$ (*bitiofen*)), 127.88 (C4 (*bitiofen*)), 136.57 (C4), 137.10 ($\text{C2}'$ (*bitiofen*)), 137.84 (C2 (*bitiofen*)), 142.02 (C5 (*bitiofen*)), 148.87 (C2), 149.35 (C6), 161.82 (C=N) ppm.

IR (KBr): 3066, 2961, 2926, 2854, 1655, 1577, 1561, 1468, 1438, 1353, 1286, 1153, 1092, 889, 839, 787, 742, 696 cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z 326.0 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$ $[\text{M}]^+$ 326.0548 znaleziono 326.0555.

Otrzymywanie dimeru tlenku pirydyn-2-ylokarboksynitrylu (3,4-bis(pirydyn-2-ylo)furoksanu) (J101a)



Związek otrzymano jako produkt uboczny reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, według procedury opisanej powyżej (otrzymywanie *trans*-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazoliny (**J101**)). Produkt uzyskano w postaci biało-różowego ciała stałego (75 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.32$ -7.35 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 114.59, 123.85, 124.33, 124.60, 125.01, 136.77, 136.77, 143.72, 146.79, 149.62, 149.74, 156.31 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [433].

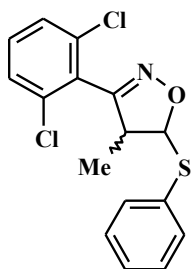
IR (KBr): 3051, 2925, 2853, 1598, 1567, 1487, 1403, 1341, 1285, 1135, 1090, 993, 965, 827, 792, 749 cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z 240.0 $[\text{M}]^+$.

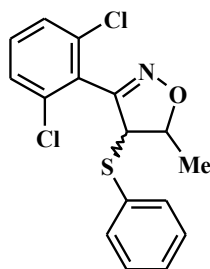
HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 240.0647 znaleziono 240.0642.

4. 23. Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-fenylosulfido-4-metyloizoksazolin i (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-fenylosulfido-5-metyloizoksazolin

(J102)



5-*S-trans* i 5-*S-cis*



4-*S-trans* i 4-*S-cis*

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną, umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) (242 mg; 1,29 mmol), sulfid (*E* + *Z*)-fenylowo-(1-propenylowy) (**J52**) (194 mg; 1,29 mmol) oraz chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent toluen. R_f (toluen) = 0,46. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (218 mg; 50%); 5-*S-trans*/5-*S-cis* = 0,94. R_{f-1} (toluen) = 0,65. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (26 mg; 7%); 4-*S-trans*/4-*S-cis* = 2,00.

5-*S-cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH), 4.20 (dq, J = 9.2 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, CH_3CH), 6.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H, OCHS), 7.09-7.59 (m, 5H+3H, $\text{C}_{\text{Ar-H}}$) ppm.

5-*S-cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 9.1 (CH_3CH), 43.8 (CH_3CH), 80.1 (OCHS), 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 129.1, 129.2, 131.8, 132.1 (C_{Ar}), 153.8 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

5-*S-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH), 3.71 (dq, *J* = 6.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₃CH), 5.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHS), 7.09-7.59 (m, 5H+3H, C_{Ar-H}) ppm.

5-*S-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.10 (CH₃CH), 43.6 (CH₃CH), 81.2 (OCHS), 127.6, 128.8, 128.3, 128.5, 129.1, 129.2, 131.7, 132.0 (C_{Ar}), 153.6 (C=N) ppm.

4-*S-cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃CH), 5.02 (dq, *J* = 8.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₃CH), 5.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, OCHS), 7.09-7.60 (m, 5H+3H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*S-cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.5 (CH₃CH), 47.2 (CH₃CH), 79.9 (OCHS), 127.1, 128.0, 128.7, 129.5, 129.6, 129.9, 131.4, 131.6 (C_{Ar}), 153.1 (C=N) ppm.

4-*S-trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH), 4.86 (dq, *J* = 5.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH₃CH), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCHS), 7.09-7.60 (m, 5H+3H, C_{Ar-H}) ppm.

4-*S-trans* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (CH₃CH), 47.6 (CH₃CH), 81.0 (OCHS), 127.2, 128.1, 128.5, 129.3, 129.4, 129.5, 131.3, 131.5 (C_{Ar}), 153.0 (C=N) ppm.

IR (film): 3076, 3059, 2975, 2933, 2874, 2240, 1711, 1559, 1480, 1430, 1317, 1194, 1095, 1026, 864, 781, 743, 692 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 359.9 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₁₃³⁵Cl₂NSONa [M+Na]⁺ 359.9987 znaleziono 359.9994.

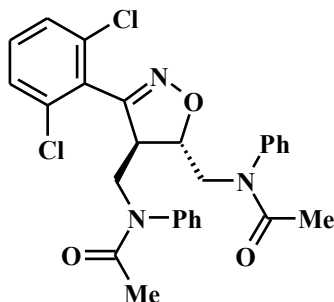
4. 24. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (*E* + *Z*)-QCH₂CH=CHCH₂Q do ArCNO

Ogólna procedura otrzymywanie izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu do (E + Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q (J103-J107)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol), pochodną but-2-enu^{a)} (1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano i mieszano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} 1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**); (*E* + *Z*)-1,4-dibutoksybut-2-en; (*E*)-1,4-difenoksybut-2-en; dibutenian (*E* + *Z*)-2-buten-1,4-diylu, (*E* + *Z*)-1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-enu.

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (J103)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt/Hx = 3/2 (v/v)) = 0,33. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (137 mg; 21%); izomer *trans*. Związek (**J103a** i **J103b**) ten otrzymano również w reakcji prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie **4. 27**) z wydajnością 83% (541 mg; izomer *trans*) oraz w warunkach zrównoważonego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie **4. 28**) z wydajnością 31% (202 mg; izomer *trans*).

***trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 1.87 (s, 3H, $\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$), 1.91 (s, 3H, $\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$), 3.60-3.69 (m, 1H, $\text{NCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 3.74 (dd, J = 13.8 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, $\text{NCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 3.96-4.07 (m, 1H, $\text{NCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 3.96-4.07 (m, 1H, $\text{NCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 3.96-4.07 (m, 1H, CHCHO), 5.23 (dt, J = 7.4 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, CHCHO), 7.20-7.43 (m, 3H, C3H, C4H, C5H), 7.20-7.43 (m, 5H, C2', C3', C4', C5' ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 7.20-7.43 (m, 5H, C2'', C3'', C4'', C5'' ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$))) ppm.

***trans* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ = 22.95 ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$), 23.01 ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$), 49.45 ($\text{NCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 53.47 ($\text{NCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 53.51 (CHCHO), 83.43 (CHCHO), 127.72 (C1), 128.01 (C2' i C6' ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 128.16 (C2'' i C6'' ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 128.28 (C3 i C5), 128.43 (C4' ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$) i C4'' ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 129.80 (C3' i C5' ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 130.09 (C3'' i C5'' ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 131.25 (C4), 135.57 (C2 i C6), 143.26 (C1' ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 144.16 (C1'' ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$)), 154.95 (C=N), 171.46 ($\text{CHCH}^a\text{H}^b\text{NPh}(\text{COCH}_3)$), 171.49 ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{NPh}(\text{COCH}_3)$) ppm.

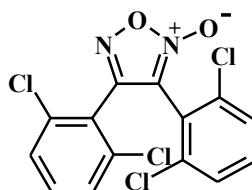
IR (KBr): 3060, 3047, 2999, 2980, 2932, 1663, 1597, 1496, 1400, 1304, 1262, 1202, 1159, 1076, 978, 896, 788, 703 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 510.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 532.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1043.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{27}\text{H}_{25}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 532.1171 znaleziono 532.1164.

Temperatura topnienia: 186-187°C

**Otrzymywanie dimeru tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu
(3,4-bis(2,6-dichlorofenylo)furoksanu) (J103c)**



Związek otrzymano jako produkt uboczny reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, wg ogólnej procedury opisanej powyżej (otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji aromatycznych tlenków nitryli do (*E* + *Z*)-QCH₂CH=CHCH₂Q), podczas wydzielania z mieszaniny poreakcyjnej *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J103**). Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (75 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.40 (m, 6H) ppm.

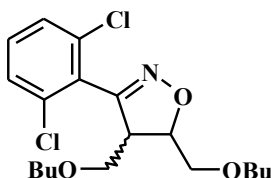
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 113.43, 121.68, 125.03, 128.82, 128.87, 132.51, 132.88, 136.25, 137.01, 152.90 ppm. Dane spektroskopowe są zgodne z literaturą [378].

IR (KBr): 3075, 1602, 1560, 1484, 1430, 1387, 1197, 1092, 959, 825, 778 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 373.9 [M]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₄H₆³⁵Cl₄N₂O₂ [M]⁺ 373.9183 znaleziono 373.9178.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-4,5-bis(butoksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolin (J104)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,51. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (358 mg; 72%); stosunek izomerów *trans*/*cis* = 3,2.

***trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 1.13-1.25 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.43 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.43 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 1.55-1.63 (m, 2H, CH₃-CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 3.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 3.48-3.59 (m, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 3.48-3.59 (m, 2H, CH₂OCH^aH^bCHCHO), 3.65 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, OCHCH^cH^dOCH₂), 3.69 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, OCHCH^cH^dOCH₂), 3.90 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCHO), 4.73

(ddd, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHCHO), 7.24-7.29 (m, 1H, C4H), 7.34-7.36 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.93$ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 14.01 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.23 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.37 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 31.65 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 31.87 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 53.28 (CHCHO), 69.80 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 71.09 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 71.37 ($\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CHCHO}$), 71.68 ($\text{OCHCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCH}_2$), 84.36 (CHCHO), 128.25 (C3 i C5), 128.82 (C1), 130.85 (C4), 135.49 (C2 i C6), 155.05 (C=N) ppm.

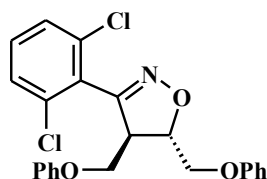
cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.13-1.25 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.30-1.43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.30-1.43 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.55-1.63 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 3.25 (m, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 3.47 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CHCHO}$), 3.48-3.59 (m, 2H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 3.67 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CHCHO}$), 3.76 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{OCHCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCH}_2$), 3.83 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\text{OCHCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCH}_2$), 4.07 (dt, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, CHCHO), 4.96 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, CHCHO), 7.24-7.29 (m, 1H, C4H), 7.34-7.36 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

cis ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.91$ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 14.01 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.23 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.42 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 31.65 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 31.87 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 51.94 (CHCHO), 66.25 ($\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CHCHO}$), 68.74 ($\text{OCHCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCH}_2$), 71.09 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 71.76 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 82.14 (CHCHO), 128.18 (C3 i C5), 129.03 (C1), 130.80 (C4), 135.45 (C2 i C6), 155.94 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2958, 2933, 2870, 1581, 1560, 1430, 1370, 1192, 1122, 894, 786, 730 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 387.1368 znaleziono 387.1374.

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazolny (J105)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,67. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (314 mg; 57%); izomer *trans*.

***trans* ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 4.13 (dd, J = 9.3 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, $\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 4.18 (dd, J = 9.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H, $\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 4.27 (dd, J = 10.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, $\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 4.31 (dt, J = 7.0 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, CHCHO), 4.34 (dd, J = 10.2 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, $\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 5.09 (dt, J = 6.5 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, CHCHO), 6.73-6.75 (m, 2H, $\text{C}2'\text{H}$ i $\text{C}6'\text{H}$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 6.93-7.01 (m, 2H, $\text{C}2''\text{H}$ i $\text{C}6''\text{H}$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)), 6.93-7.01 (m, 1H, $\text{C}4'\text{H}$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 6.93-7.01 (m, 1H, $\text{C}4''\text{H}$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)), 7.21-7.25 (m, 2H, $\text{C}3'\text{H}$ i $\text{C}5'\text{H}$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 7.28-7.32 (m, 3H, $\text{C}3\text{H}$, $\text{C}4\text{H}$ i $\text{C}5\text{H}$), 7.38-7.39 (m, 2H, $\text{C}3''\text{H}$ i $\text{C}5''\text{H}$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)) ppm.

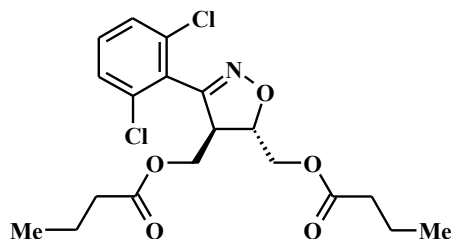
***trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 53.37 (CHCHO), 66.42 ($\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 68.14 ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 83.07 (CHCHO), 114.45 ($\text{C}2'$ i $\text{C}6'$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 114.83 ($\text{C}2''$ i $\text{C}6''$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)), 121.51 ($\text{C}4'$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 121.55 ($\text{C}4''$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)), 128.10 ($\text{C}1$), 128.50 ($\text{C}3$ i $\text{C}5$), 129.64 ($\text{C}3'$ i $\text{C}5'$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 129.71 ($\text{C}3''$ i $\text{C}5''$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)), 131.33 ($\text{C}4$), 135.62 ($\text{C}2$ i $\text{C}6$), 154.33 ($\text{C}=\text{N}$), 158.09 ($\text{C}1'$ ($\text{PhOCH}^a\text{H}^b\text{CH}$)), 158.55 ($\text{C}1''$ ($\text{PhOCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$)) ppm.

IR (KBr): 3072, 3030, 2942, 2916, 2870, 2761, 1600, 1586, 1497, 1429, 1292, 1246, 1080, 900, 882, 751, 729 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ 427.0742 znaleziono 427.0733.

Temperatura topnienia: 117-118°C

Otrzymywanie *trans*-4,5-bis(butyryloksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (J106)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,63. eluenty: pierwsze CH_2Cl_2 , następnie układ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 1/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (308 mg; 57%); izomer *trans*.

***trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 1.53 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 1.69 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 3.94 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCHO), 4.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H, $\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 4.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H, $\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 4.29 (dd, J = 11.8 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, $\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 4.36 (dd, J = 11.8 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, $\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 4.84 (ddd, J = 6.7 Hz, J = 5.9 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, CHCHO), 7.32 (dd, J = 9.1 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, C4H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H, C3H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H, C5H) ppm.

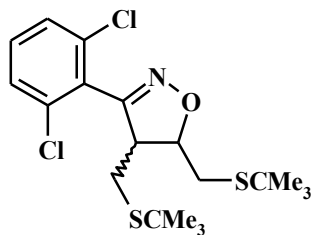
***trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 13.72 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 13.78 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CH}$), 18.24 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 18.50 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 35.87 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 36.08 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CH}$), 52.33 (CHCHO), 62.29 ($\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CHCHO}$), 63.93 ($\text{OCHCH}^c\text{H}^d\text{O}$), 82.27 (CHCHO), 127.70 (C1), 128.55 (C3 i C5), 131.46 (C4), 135.54 (C2 i C6), 153.90 (C=N), 173.09 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 173.42 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}^c\text{H}^d\text{CH}$) ppm.

IR (KBr): 2965, 2932, 2876, 1740, 1654, 1560, 1430, 1252, 1173, 1094, 897, 786, 731 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 438.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 440.1 $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]$, 855.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{23}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438.0851 znaleziono 438.0846.

Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazolin (J107)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,59. Produkt uzyskano w postaci jasnożółtego ciała stałego (128 mg; 25%); stosunek izomerów *trans/cis* = 7,1. Związek (**J107a** i **J107b**) ten otrzymano również w reakcji prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie **4. 27**) z wydajnością 76% (388 mg; stosunek izomerów *trans/cis* = 7,1) oraz w warunkach zrównoważonego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w punkcie **4. 28**) z wydajnością 37% (189 mg; stosunek izomerów *trans/cis* = 7,0).

***trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 1.26 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 1.37 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 2.67 (dd, J = 9.9 Hz, J = 12.0 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 2.72 (dd, J = 5.6 Hz, J = 12.0 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 2.86 (dd, J = 8.3 Hz, J = 12.7 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 2.98 (dd, J = 5.7 Hz, J = 12.7 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 3.73 (ddd, J = 5.6 Hz, J = 9.9 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, CHCHO), 4.76 (ddd, J = 4.8 Hz, J = 5.7 Hz, J = 8.3 Hz, 1H, CHCHO), 7.29-7.32 (m, 1H, C4H), 7.37-7.39 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

***trans* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 29.43 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 30.95 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 31.23 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 32.24 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 42.72 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 42.81 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 55.15 (CHCHO), 86.34 (CHCHO), 128.21 (C1), 128.48 (C3 i C5), 131.25 (C4), 135.71 (C2 i C6), 155.89 (C=N) ppm.

***cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 1.23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 1.38 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 2.60 (dd, J = 7.2 Hz, J = 12.4 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 2.67 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 2.86 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 2.99 (dd, J = 9.8 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 3.95 (dt, J = 8.5 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, CHCHO), 4.88 (dt, J = 9.3 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, CHCHO), 7.29-7.32 (m, 1H, C4H), 7.37-7.39 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

***cis* ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ = 29.84 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 30.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 31.04 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 32.23 ($(\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO}$), 43.00

$((\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^a\text{H}^b\text{CH})$, 43.14 $((\text{CH}_3)_3\text{CSCH}^c\text{H}^d\text{CHO})$, 52.61 (CHCHO) , 84.06 (CHCHO) , 128.23 (C1), 128.36 (C3 i C5), 131.23 (C4), 135.62 (C2 i C6), 157.42 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2963, 2925, 2900, 2862, 1581, 1560, 1459, 1429, 1364, 1313, 1164, 1110, 901, 884, 785, 770, 720 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.0989 znaleziono 420.0981.

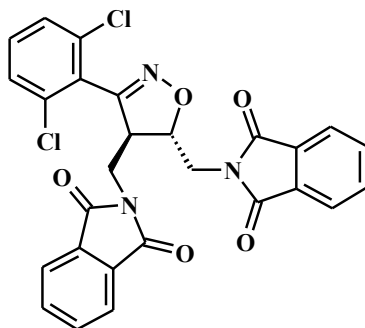
Temperatura topnienia: 98-99°C

***Ogólna procedura otrzymywania trans-3-arylo-4,5-bis[(N-ftalimido)metylo]izoksazolin
(J108-J110)***

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono trwały tlenek nitrylu^{a)} (1,29 mmol), (*E*)-1,4-bis(*N*-ftalimido)-but-2-en (0,447 g; 1,29 mmol) i DMF (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 100°C przez 24 godziny. Następnie dodano porcję świeżego tlenku nitrylu (1,29 mmol) i kontynuowano ogrzewanie przez kolejne 24 godziny w temperaturze 100°C. Po dodaniu ostatniej porcji tlenku nitrylu (1,29 mmol), mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 100°C przez kolejne 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą ^1H NMR. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaninę chlorek metylenu/octan etylu w stosunku objętościowym 4,5/0,5.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**)

Otrzymywanie trans-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-bis[(N-ftalimido)metylo]izoksazoliny (J108)



Związek otrzymano według ogólnej procedury. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ = 4,5/0,5 (v/v)) = 0,82. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (281 mg; 82%); *trans*.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.60 (dd, J = 13.9 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 3.90 (dd, J = 13.8 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, NCH^cH^dCHO), 3.95 (dd, J = 13.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, NCH^cH^dCHO), 4.02 (dd, J = 13.9 Hz, J = 10.9 Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 4.20 (ddd, J = 10.8 Hz, J = 4.8 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, CHCHO), 5.16 (dt, J = 8.4 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, CHCHO), 7.33 (dd, J = 8.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, C4H), 7.42-7.38 (m, 2H, C3H i C5H), 7.50-7.54 (m, 4H, C2'H, C3'H, C4'H i C5'H ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 7.55-7.60 (m, 4H, C2''H, C3''H, C4''H i C5''H ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 38.06 (NCH^aH^bCH), 40.34 (NCH^cH^dCHO), 53.97 (CHCHO), 82.16 (CHCHO), 123.31 (C2' i C5' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH); C2'' i C5'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 127.18 (C1), 128.56 (C3 i C5), 131.45 (C4), 131.56 (C1' i C6' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 131.64, (C1'' i C6'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 134.08 (C3' i C4' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 134.14 (C3'' i C4'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 135.86 (C2 i C6), 153.64 (C=N), 167.66 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 167.80 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

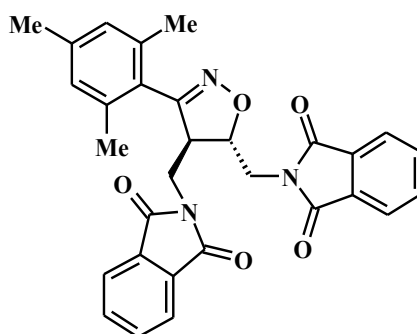
IR (KBr): 3091, 3061, 2945, 1778, 1721, 1560, 1429, 1396, 1350, 1307, 1194, 1158, 1092, 1083, 939, 792, 713 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 534.1 [M+H]⁺, 556.0 [M+Na]⁺, 1091.1 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₇H₁₇³⁵Cl₂N₃O₅Na [M+Na]⁺ 556.0443 znaleziono 556.0445.

Temperatura topnienia: 257-258°C

**Otrzymywanie *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4,5-bis[(*N*-*ftalimido*)metylo]izoksazoliny
(J109)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂/AcOEt = 4,5/0,5 (v/v)) = 0,85. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (214 mg; 66%); *trans*.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 6H, 2xCH₃), 3.54 (dd, J = 13.6 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 3.83 (dd, J = 13.6 Hz, J = 10.6 Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 3.88 (dd, J = 13.7 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, NCH^cH^dCHO), 3.92 (dd, J = 13.7 Hz, J = 5.9 Hz, 1H,

NCH^cH^dCHO), 4.22 (ddd, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHCHO), 5.00 (dt, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, CHCHO), 6.86 (s, 2H, C3H i C5H), 7.45-7.49 (m, 2H, C3'H i C4'H ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 7.52-7.58 (m, 6H, C2'H i C5'H ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH); C2''H, C3''H, C4''H i C5'H ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.56$ (2xCH₃), 21.16 (CH₃), 38.29 (CHCH^aH^bN), 40.44 (OCHCH^cH^dN), 54.24 (CHCHO), 80.90 (CHCHO), 123.16 (C2' i C5' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 123.31 (C2'' i C5'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 124.28 (C1), 129.12 (C3 i C5), 131.40 (C1' i C6' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 131.55 (C1'' i C6'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 134.02 (C3' i C4' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 134.10 (C3'' i C4'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 137.44 (C2 i C6), 139.23 (C4), 156.86 (C=N), 167.55 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 167.86 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

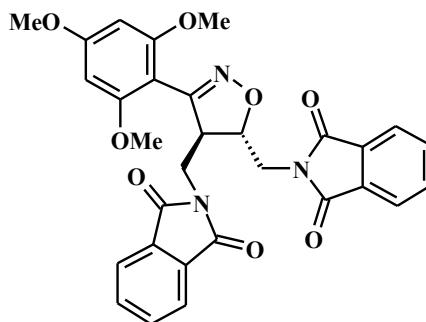
IR (KBr): 3082, 3060, 2938, 2853, 1775, 1720, 1611, 1431, 1394, 1190, 1091, 1082, 940, 888, 860, 714 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 508.2 [M+H]⁺, 530.2 [M+Na]⁺, 1037.3 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₃₀H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺ 508.1872 znaleziono 508.1874.

Temperatura topnienia: 259-260°C

Otrzymywanie trans-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-4,5-bis[(N-ftalimido)metylo]izoksazolin (J110)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂/AcOEt = 4,5/0,5 (v/v)) = 0,27. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (252 mg; 70%); *trans*.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.63$ (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, NCH^aH^bCH), 3.81 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, NCH^cH^dCHO), 4.22 (ddd, $J = 9.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHCHO), 4.97 (td, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHCHO), 6.01 (s, 2H, C3H i C5H), 7.48-7.59 (m, 4H, C2'H, C3'H, C4'H i C5'H ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 7.61 (s, 4H, C2''H, C3''H, C4''H i C5''H ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 38.58 (NCH^aH^bCH), 40.51 (NCH^cH^dCHO), 52.80 (CHCHO), 55.42 (OCH₃), 55.99 (2xOCH₃), 80.26 (CHCHO), 90.68 (C3 i C5), 98.90 (C1), 123.06 (C2' i C5' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 123.26 (C2'' i C5'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 131.72 (C1' i C6' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 131.86 (C1'' i C6'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 133.83 (C3' i C4' ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 133.97 (C3'' i C4'' ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)), 152.69 (C=N), 159.88 (C2 i C6), 162.73 (C4), 167.61 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^aH^bCH)), 167.95 (2xC=O ((*ftalimid*)NCH^cH^dCHO)) ppm.

IR (KBr): 3016, 2970, 2943, 2846, 1721, 1601, 1585, 1433, 1396, 1204, 1125, 1083, 1027, 941, 864, 715 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 556.2 [M+H]⁺, 578.2 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₃₀H₂₆N₃O₈ [M+H]⁺ 556.1720 znaleziono 556.1718.

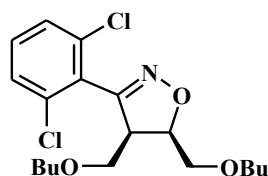
Temperatura topnienia: 241-242°C

4. 25. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q do tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol), pochodną (Z)-but-2-en^{a)} (1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano i mieszano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} (Z)-1,4-dibutoksybut-2-en (**J31**); (Z)-1,4-difenoksybut-2-en; (Z)-1,4-didecyloksybut-2-en; dibutenian (Z)-2-buten-1,4-dyilu (**J33**); dibenzoesan (Z)-2-buten-1,4-dyilu (**J32**).

Otrzymywanie *cis*-4,5-bis(butoksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J111**)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,18. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (320 mg; 64%); *cis*.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 1.12-1.21 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 1.32-1.45 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO

(*n*-C₄H₉)), 1.32-1.45 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 1.56-1.63 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 3.26 (m, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 3.47 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₂OCH^aH^bCHCHO), 3.53 (m, 2H, CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 3.68 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂OCH^aH^bCHCHO), 3.76 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, OCHCH^cH^dOCH₂), 3.84 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, OCHCH^cH^dOCH₂), 4.07 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCHO), 4.96 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCHO), 7.27 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, C₄H), 7.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, C₃H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, C₅H) ppm.

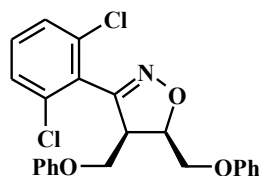
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.94 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 14.04 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 19.27 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 19.45 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 31.69 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 31.90 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 51.96 (CHCHO), 66.27 (CH₂OCH^aH^bCHCHO), 68.76 (OCHCH^cH^dOCH₂), 71.14 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^aH^bCH (*n*-C₄H₉)), 71.79 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH^cH^dCHO (*n*-C₄H₉)), 82.16 (CHCHO), 128.21 (C₃ i C₅), 129.05 (C₁), 130.81 (C₄), 135.48 (C₂ i C₆), 155.97 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2958, 2932, 2870, 1581, 1560, 1430, 1370, 1193, 1114, 898, 786, 729 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 388.1 [M+H]⁺, 410.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₂₇³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 410.1260 znaleziono 410.1272.

Otrzymywanie *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (J112)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. *R_f* (CH₂Cl₂) = 0,72. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (390 mg; 71%); *cis*.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.14 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, OCH^aH^bCHCHO), 4.37 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, OCH^aH^bCHCHO), 4.39 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, OCHCH^cH^dO), 4.45 (ddd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, CHCHO), 4.45 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, OCHCH^cH^dO), 5.28 (dt, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHCHO), 6.64-6.66 (m, 2H, C_{2'}H i C_{6'}H (*Ph*OCH^aH^bCH)), 6.90-6.98 (m, 2H, C_{2''}H i C_{6''}H (*Ph*OCH^cH^dCHO)), 6.90-6.98 (m, 1H, C_{4'}H (*Ph*OCH^aH^bCH)), 6.90-6.98 (m, 1H, C_{4''}H

($PhOCH^cH^dCHO$), 7.17-7.20 (m, 2H, $C3^cH$ i $C5^cH$ ($PhOCH^aH^bCH$)), 7.25-7.31 (m, 3H, $C3H$, $C4H$ i $C5H$), 7.37-7.39 (m, 2H, $C3''H$ i $C5''H$ ($PhOCH^cH^dCHO$)) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 51.75 ($CHCHO$), 63.18 (OCH^aH^bCHCHO), 65.81 ($OCHCH^cH^dO$), 81.00 ($CHCHO$), 114.33 ($C2'$ i $C6'$ ($PhOCH^aH^bCH$)), 114.75 ($C2''$ i $C6''$ ($PhOCH^cH^dCHO$)), 121.50 ($C4'$ ($PhOCH^aH^bCH$)) i $C4''$ ($PhOCH^cH^dCHO$)), 128.31 ($C1$), 128.43 ($C3$ i $C5$), 129.58 ($C3'$ i $C5'$ ($PhOCH^aH^bCH$)), 129.66 ($C3''$ i $C5''$ ($PhOCH^cH^dCHO$)), 131.28 ($C4$), 135.52 ($C2$ i $C6$), 155.33 ($C=N$), 157.88 ($C1'$ ($PhOCH^aH^bCH$)), 158.38 ($C1''$ ($PhOCH^cH^dCHO$)) ppm.

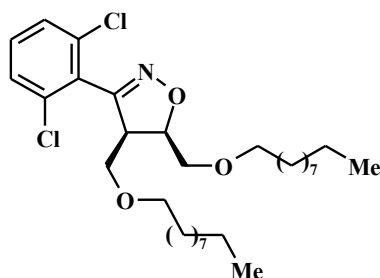
IR (KBr): 3068, 3038, 2926, 2908, 2889, 2867, 1598, 1560, 1497, 1432, 1295, 1236, 1078, 886, 781, 754, 729 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 450.1 $[M+Na]^+$, 452.1 $[M+Na+2H]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $C_{23}H_{19}^{35}Cl_2NO_3Na$ $[M+Na]^+$ 450.0634 znaleziono 450.0651.

Temperatura topnienia: 111-112°C

Otrzymywanie *cis*-4,5-bis(decyloksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (J113)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,82. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (440 mg; 61%); *cis*.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCH$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 1.16-1.38 (m, 14H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCH$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 1.16-1.38 (m, 14H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 1.16-1.38 (m, 2H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCH$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 1.59-1.64 (m, 2H, $CH_3(CH_2)_7CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 3.23 (dt, J = 9.1 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, $CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCHCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 3.27 (dt, J = 9.1 Hz, J = 6.5 Hz, 1H, $CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 3.50 (dd, J = 9.5 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, $CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCHCHO$), 3.51 (dt, J = 9.3 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 3.55 (dt, J = 9.3 Hz, J = 6.6 Hz, 1H, $CH_2CH^cH^dOCH^gH^hCHO$ ($n-C_{10}H_{21}$)), 3.70 (dd, 1H, J = 9.5 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, $CH_2CH^aH^bOCH^cH^fCHCHO$), 3.76 (dd, J = 10.8 Hz, J =

6.2 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO), 3.84 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO), 4.08 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHCHO), 4.94 (ddd, $J = 10.7$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHCHO), 7.23-7.26 (m, 1H, C4H), 7.34-7.36 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

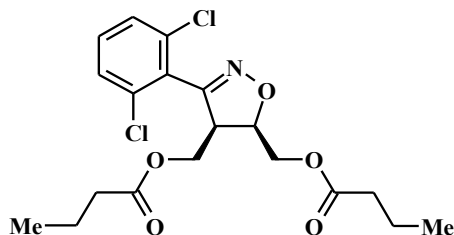
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.24$ (CH₃(CH₂)₇CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH), 14.24 (CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO), 22.82, 26.17, 26.31, 29.47, 29.56, 29.64, 29.71, 29.72, 29.76, 29.85, 32.04 ((CH₃(CH₂)₇CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH) i (CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO) (*n*-C₁₀H₂₁)), 51.97 (CHCHO), 66.29 (CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCHCHO), 68.76 (CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO), 71.52 (CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCHCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 72.16 (CH₂CH^cH^dOCH^gH^hCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 82.16 (CHCHO), 128.21 (C3 i C5), 129.08 (C1), 130.82 (C4), 135.50 (C2 i C6), 156.02 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2925, 2855, 1581, 1560, 1466, 1430, 1376, 1304, 1193, 1116, 899, 787, 728 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 556.3 [M+H]⁺, 578.3 [M+Na]⁺, 1135.6 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₃₁H₅₁³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 578.3144 znaleziono 578.3142.

Otrzymywanie *cis*-4,5-bis(butyryloksymetylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (J114)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,37. eluenty: pierwsze CH₂Cl₂, następnie układ CH₂Cl₂/EtOAc = 1/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (306 mg; 57%); *cis*.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 1.45-1.56 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 1.70 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 2.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 4.16-4.24 (m, 1H, OCH^aH^bCHCHO), 4.16-4.24 (m, 1H, CHCHO), 4.29-4.32 (m, 1H, OCH^aH^bCHCHO), 4.36 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCHCH^cH^dO), 4.52 (dd, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, OCHCH^cH^dO), 5.05 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, CHCHO), 7.31 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, C4H), 7.38-7.40 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

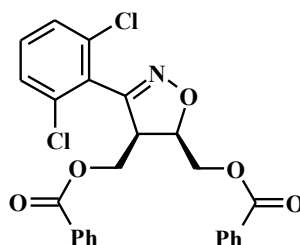
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.72 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 13.79 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 18.18 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 18.47 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 35.82 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 36.10 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCHO), 50.69 (CHCHO), 59.25 (OCH^aH^bCHCHO), 61.63 (OCHCH^cH^dO), 80.34 (CHCHO), 127.95 (C1), 128.47 (C3 i C5), 131.43 (C4), 135.48 (C2 i C6), 154.90 (C=N), 172.92 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^aH^bCH), 173.39 (CH₃CH₂CH₂C(O)OCH^cH^dCH) ppm.

IR (KBr): 2966, 2935, 2869, 1740, 1654, 1561, 1430, 1252, 1173, 1093, 897, 786, 741 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 438.1 [M+Na]⁺, 855.2 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₂₃³⁵Cl₂NO₅Na [M+Na]⁺ 438.0851 znaleziono 438.0847.

Otrzymywanie cis-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazolin (J115)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,42. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (474 mg; 76 %); *cis*.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 7.1 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, CHCHO), 4.52 (dd, J = 11.5 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, PhC(O)OCH^aH^bCH), 4.64 (dd, J = 11.5 Hz, J = 6.7 Hz, 1H, PhC(O)OCH^aH^bCH), 4.74 (dd, J = 12.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, PhC(O)OCH^cH^dCHO), 4.84 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, PhC(O)OCH^cH^dCHO), 5.29 (ddd, J = 10.2 Hz, J = 6.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CHCHO), 7.24-7.28 (m, 1H, C4H), 7.32-7.36 (m, 2H, C3H i C5H), 7.32-7.36 (m, 2H, C3'H i C5'H (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 7.41-7.45 (m, 2H, C3''H i C5''H (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 7.49-7.59 (m, 1H, C4'H (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 7.49-7.59 (m, 1H, C4''H (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 7.72-7.74 (m, 2H, C2'H i C6'H (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 8.06-8.09 (m, 2H, C2''H i C6''H (PhC(O)OCH^cH^dCHO)) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 50.99 (CHCHO), 60.14 (PhC(O)OCH^aH^bCH), 62.07 (PhC(O)OCH^cH^dCHO), 80.49 (CHCHO), 128.04 (C1), 128.46 (C3 i C5), 128.53 (C3' i C5' (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 128.58 (C3'' i C5'' (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 129.12 (C1' (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 129.53 (C1'' (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 129.66 (C2' i C6' (PhC(O)OCH^aH^bCH)), 129.96 (C2'' i C6'' (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 131.39 (C4), 133.44 (C4'

(PhC(O)OCH^aH^bCH)), 133.47 (C4" (PhC(O)OCH^cH^dCHO)), 135.50 (C2 i C6), 155.23 (C=N), 165.85 (PhC(O)OCH^aH^bCH), 166.31 (PhC(O)OCH^cH^dCHO) ppm.

IR (KBr): 3078, 3060, 2989, 2960, 2896, 1719, 1602, 1450, 1427, 1382, 1271, 1126, 1112, 1068, 901, 782, 708 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 506.0 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₅H₁₉³⁵Cl₂NO₅Na [M+Na]⁺ 506.0532 znaleziono 506.0551.

Temperatura topnienia: 131-132°C

4. 26. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (E + Z)-QCH=CHCH₂CH₂Q do ArCNO

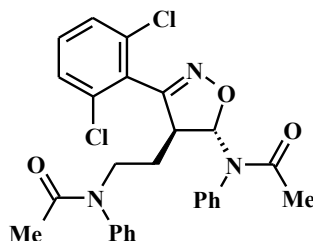
Ogólna procedura otrzymywania izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nityli do pochodnych but-1-enu ((E + Z)-QCH=CHCH₂CH₂Q) (J116-J121)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek nitylu^{a)} (1,29 mmol), pochodną but-1-enu^{b)} (1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J20**), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J21**);

^{b)} (E + Z)-1,4-bis(N-fenilo-N-acetamido)but-1-enu (**J53**); (E + Z)-1,4-dibutoksybut-1-en (**J54**); (E + Z)-1,4-difenoksybut-1-en (**J55**); (E + Z)-1,4-didecyloksybut-1-enu (**J56**).

Otrzymywanie trans-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-[2-(N-fenilo-N-acetamido)etylo]-5-(N-fenilo-N-acetamido)izoksazoliny (J116)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (AcOEt/Hx = 3/2 (v/v)) = 0,24. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (144 mg; 22%); *trans*. Związek (**J116a**) ten

otrzymano również w reakcji prowadzonej w warunkach wysokiego ciśnienia (wg ogólnej procedury opisanej w podpunkcie **4. 27**) z wydajnością 72% (473 mg; *trans*).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (ddt, J = 13.3 Hz, J = 7.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, NCH^aH^bCH^cH^dCH), 1.77-1.84 (m, 1H, NCH^aH^bCH^cH^dCH), 1.81 (s, 3H, CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃)), 1.86 (s, 3H, OCHNPh(COCH₃)), 3.52 (ddd, J = 10.4 Hz, J = 5.8 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, CHCHO), 3.57-3.62 (m, 1H, NCH^aH^bCH^cH^dCH), 3.96 (dt, J = 13.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, NCH^aH^bCH^cH^dCH), 7.07-7.09 (m, 1H, C4'H (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 7.07-7.09 (m, 1H, C4''H (OCHNPh(COCH₃))), 7.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H, CHCHO), 7.19-7.21 (m, 1H, C4H), 7.19-7.21 (m, 2H, C3'H i C5'H (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 7.30-7.53 (m, 2H, C3H i C5H), 7.30-7.53 (m, 2H, C3''H i C5''H (OCHNPh(COCH₃))), 7.30-7.53 (m, 2H, C2'H i C6'H (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 7.30-7.53 (m, 2H, C2''H i C6''H (OCHNPh(COCH₃))) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 22.84 (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃)), 23.44 (OCHNPh(COCH₃)), 28.92 (NCH^aH^bCH^cH^dCH), 46.62 (NCH^aH^bCH^cH^dCH), 50.07 (CHCHO), 90.60 (CHCHO), 127.68 (C1), 128.07 (C2' i C6' (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 128.24 (C2'' i C6'' (OCHNPh(COCH₃))), 129.12 (C3 i C5), 129.48 (C4' (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 130.01 (C4), 130.55 (C3' i C5' (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 130.96 (C3'' i C5'' OCHNPh(COCH₃)), 131.18 (C4'' (OCHNPh(COCH₃))), 135.47 (C2 i C6), 138.13 (C1' (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃))), 142.23 (C1'' (OCHNPh(COCH₃))), 155.71 (C=N), 170.69 (CHCH^cH^dCH^aH^bNPh(COCH₃)), 171.69 (OCHNPh(COCH₃)) ppm.

IR (KBr): 3080, 3060, 2968, 2944, 2931, 1686, 1651, 1595, 1494, 1400, 1302, 1275, 1189, 1075, 1017, 906, 787, 708 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 510.1 [M+H]⁺, 532.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₇H₂₅³⁵Cl₂N₃O₃Na [M+Na]⁺ 532.1165 znaleziono 532.1183.

Temperatura topnienia: 163-164°C

CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.25-3.45 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.25-3.45 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.59 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 3.63 (ddd, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHCHO), 3.88 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 5.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHCHO), 7.26-7.30 (m, 1H, C₄H), 7.35-7.37 (m, 2H, C₃H i C₅H) ppm.

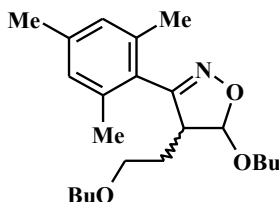
trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.96$ (CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 14.04 (CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.33 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 19.41 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 28.54 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 31.75 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 31.91 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 54.85 (CHCHO), 68.36 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 68.80 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 71.06 (CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 108.47 (CHCHO), 128.42 (C₃ i C₅), 128.58 (C₁), 131.10 (C₄), 135.82 (C₂ i C₆), 157.95 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2959, 2933, 2871, 1582, 1560, 1467, 1430, 1351, 1266, 1193, 1111, 899, 846, 787, 738 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 388.1 [M+H]⁺, 410.1 [M+Na]⁺, 799.2 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₂₇³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 410.1260 znaleziono 410.1278.

**Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-
3-(2,4,6-trimetylofenylo)izoksazolin (J118)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,75. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (196 mg; 43%); *trans/cis* = 1,1.

cis ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.61-1.77 (m, 1H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 1.94 (ddt, $J = 14.0$ Hz, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 2.19 (s, 6H, 2xCH₃),

2.28 (s, 3H, CH₃), 3.24-3.37 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 3.24-3.37 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.51 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 3.67 (ddd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 6.1 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, CHCHO), 3.92 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 5.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CHCHO), 6.87 (s, 2H, C3H i C5H) ppm.

cis ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.95 (CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 14.03 (CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.43 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 19.51 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.93 (2xCH₃), 21.21 (CH₃), 23.68 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 31.80 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 31.96 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 51.12 (CHCHO), 68.00 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 68.86 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 70.76 (CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 102.68 (CHCHO), 125.73 (C1), 128.74 (C3 i C5), 137.41 (C2 i C6), 138.80 (C4), 162.25 (C=N) ppm.

trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.61-1.77 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 2.25 (s, 6H, 2xCH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.24-3.37 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 3.24-3.37 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.40 (dt, *J* = 9.6 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHCHO), 3.55 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 3.87 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 5.45 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, CHCHO), 6.88 (s, 2H, C3H i C5H) ppm.

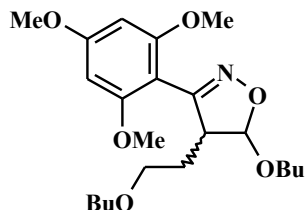
trans ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.95 (CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 13.99 (CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.38 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 19.43 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 20.10 (2xCH₃), 21.19 (CH₃), 28.13 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 31.82 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 31.85 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 56.50 (CHCHO), 67.91 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 68.96 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 71.01 (CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 107.12 (CHCHO), 125.56 (C1), 128.74 (C3 i C5), 137.41 (C2 i C6), 138.76 (C4), 161.63 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2958, 2932, 2866, 2853, 1652, 1611, 1560, 1464, 1437, 1378, 1264, 1201, 1113, 910, 820, 738 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) m/z 362.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₂H₃₆NO₃ [M+H]⁺ 362.2695 znaleziono 362.2697.

**Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-
3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)izoksazoliny (J119)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH₂Cl₂) = 0,37. elenty: pierwsze CH₂Cl₂, następnie układ CH₂Cl₂/EtOAc = 4/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci różowego oleju (200 mg; 38%); *trans/cis* = 1,0.

***cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.47-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 1.47-1.60 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.62-1.70 (m, 1H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 1.94 (ddt, *J* = 13.7 Hz, *J* = 11.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.28-3.38 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 3.28-3.38 (m, 2H, CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 3.49 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 3.70 (ddd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, CHCHO), 3.75 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (dt, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 5.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHCHO), 6.12 (s, 2H, C3H i C5H) ppm.

***cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 13.98 (CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 14.02 (CH₃(CH₂)₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.42 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 19.48 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 24.21 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 31.74 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 31.88 (CH₃CH₂CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 50.46 (CHCHO), 56.01 (OCH₃), 56.04 (2xOCH₃), 67.54 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 68.74 (CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH), 70.59 (CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₄H₉)), 90.86 (C3 i C5), 99.81 (C1), 102.77 (CHCHO), 157.30 (C=N), 159.93 (C2 i C6), 162.53 (C4) ppm.

***trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCH^eH^fCH^gH^hCH (*n*-C₄H₉)), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H,

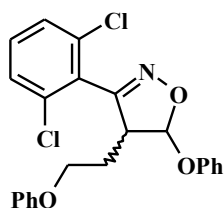
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.47-1.60 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.47-1.60 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 1.62-1.70 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$), 3.28-3.38 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 3.28-3.38 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$), 3.51 (ddd, $J = 8.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHCHO), 3.53 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 3.77 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 5.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHCHO), 6.12 (s, 2H, C3H i C5H) ppm.

trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.00$ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 14.03 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.38 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 19.43 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 28.62 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$), 31.78 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 31.97 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 54.59 (CHCHO), 56.01 (OCH_3), 56.04 ($2\times\text{OCH}_3$), 67.98 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 69.39 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}^{\text{e}}\text{H}^{\text{f}}\text{CH}^{\text{g}}\text{H}^{\text{h}}\text{CH}$), 70.93 ($\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)), 90.86 (C3 i C5), 99.81 (C1), 107.49 (CHCHO), 156.74 ($\text{C}=\text{N}$), 159.79 (C2 i C6), 162.52 (C4) ppm.

IR (KBr): 3005, 2958, 2935, 2870, 1588, 1500, 1466, 1414, 1340, 1228, 1206, 1158, 1129, 946, 816, 743 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$ 409.2464 znaleziono 409.2462.

Otrzymywanie (cis + trans)-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-(2-fenoksyetylo)izoksazoliny (J120)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (toluen) = 0,45. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (253 mg; 46%); *trans/cis* = 0,8.

cis ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96$ (dddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CH}$), 2.61 (ddt, $J = 14.3$ Hz, 11.3 Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CH}$), 3.95-4.03 (m, 2H, $\text{OCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{CH}$), 4.26 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHCHO), 6.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CHCHO), 6.75-6.78 (m, 2H, C2'H

i C6'H (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 6.92-6.96 (m, 2H, C2''H i C6''H (*PhOCHO*)), 7.06-7.40 (m, 3H, C3H, C4H i C5H), 7.06-7.40 (m, 3H, C3'H, C4'H i C5'H (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 7.06-7.40 (m, 3H, C3''H, C4''H i C5''H (*PhOCHO*)) ppm.

cis ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.60 (OCH^aH^bCH^cH^dCH), 50.82 (CHCHO), 65.74 (OCH^aH^bCH^cH^dCH), 101.68 (CHCHO), 114.45 (C2' i C6' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 117.40 (C2'' i C6'' (*PhOCHO*)), 121.10 (C4' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 123.09 (C4'' (*PhOCHO*)), 127.65 (C1), 128.57 (C3 i C5), 129.59 (C3' i C5' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 129.75 (C3'' i C5'' (*PhOCHO*)), 131.54 (C4), 135.76 (C2 i C6), 156.67 (C=N), 157.85 (C1' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 158.50 (C1'' (*PhOCHO*)) ppm.

trans ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.08 (ddt, *J* = 14.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, OCH^aH^bCH^cH^dCH), 2.19 (dddd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 9.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, OCH^aH^bCH^cH^dCH), 3.95-4.03 (m, 1H, OCH^aH^bCH^cH^dCH), 4.07 (dt, *J* = 9.8 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, OCH^aH^bCH^cH^dCH), 4.14 (ddd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHCHO), 6.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHCHO), 6.75-6.78 (m, 2H, C2'H i C6'H (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 7.06-7.40 (m, 3H, C3'H, C4'H i C5'H (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 7.06-7.40 (m, 3H, C3H, C4H i C5H), 7.06-7.40 (m, 5H, C2''H, C3''H, C4''H, C5''H i C6''H (*PhOCHO*)) ppm.

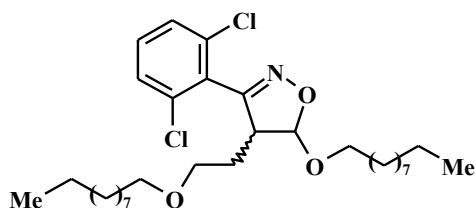
trans ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.03 (OCH^aH^bCH^cH^dCH), 55.41 (CHCHO), 65.76 (OCH^aH^bCH^cH^dCH), 106.48 (CHCHO), 114.52 (C2' i C6' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 117.30 (C2'' i C5'' (*PhOCHO*)), 121.25 (C4' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 122.87 (C4'' (*PhOCHO*)), 127.85 (C1), 128.57 (C3 i C5), 129.57 (C3' i C5' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 129.67 (C3'' i C5'' (*PhOCHO*)), 131.46 (C4), 135.76 (C2 i C6), 156.65 (C=N), 158.38 (C1' (*PhOCH^aH^bCH^cH^dCH*)), 158.55 (C1'' (*PhOCHO*)) ppm.

IR (KBr): 3064, 3041, 2934, 2877, 1600, 1588, 1559, 1495, 1430, 1302, 1244, 1174, 1079, 919, 847, 787, 754 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 450.1 [M+Na]⁺, 879.1 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₂₃H₁₉³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 450.0634 znaleziono 450.0641.

**Otrzymywanie (*cis* + *trans*)-5-decyloksy-4-(2-decyloksyetylo)-
3-(2,6-dichlorofenyl)izoksazoliny (J121)**



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. *cis*-R_f (CH₂Cl₂ + 2% Hx) = 0,84; *trans*-R_f (CH₂Cl₂ + 2% Hx) = 0,74. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (551 mg; 77%); *trans/cis* = 1,0.

***cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.26-1.31 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.26-1.31 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO), 1.50-1.63 (m, 2H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.50-1.63 (m, 2H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.50-1.63 (m, 1H, CH₂OCH₂CH^aH^bCH), 2.07-2.16 (m, 1H, CH₂OCH₂CH^aH^bCH), 3.27-3.40 (m, 2H, CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.27-3.40 (m, 2H, CH₂OCH₂CH^aH^bCH), 3.52 (dt, *J* = 9.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 3.87 (ddd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCHO), 3.92 (dt, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 5.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CHCHO), 7.26-7.31 (m, 1H, C4H), 7.35-7.38 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

***cis* ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 14.25 (CH₃(CH₂)₇CH₂CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 14.25 (CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 22.83, 23.63, 26.25, 26.34, 29.47, 29.49, 29.50, 29.65, 29.68, 29.73, 29.75, 29.79, 29.87, 32.04 (CH₃(CH₂)₈CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁) i CH₃(CH₂)₈CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 32.06 (CH₂OCH₂CH^aH^bCH), 50.22 (CHCHO), 68.69 (CH₂OCH₂CH^aH^bCH), 68.84 (CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 71.15 (CH₂OCH₂CH^aH^bCH (*n*-C₁₀H₂₁)), 103.48 (CHCHO), 128.62 (C3 i C5), 131.13 (C4), 158.64 (C=N) ppm.

***trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^aH^bOCH₂CH₂CH (*n*-C₁₀H₂₁)), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.26-1.33 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^aH^bOCH₂CH₂CH (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.26-1.33 (m, 14H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.47-1.53 (m, 2H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^aH^bOCH₂CH₂CH (*n*-C₁₀H₂₁)), 1.59-1.65 (m, 2H, CH₃(CH₂)₇CH₂CH^cH^dOCHO (*n*-C₁₀H₂₁)).

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}^{\text{d}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 1.70-1.87 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.27 (dt, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 3.33 (dt, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 3.35-3.45 (m, 2H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.56 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 3.63 (ddd, $J = 10.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, CHCHO), 3.87 (dt, $J = 9.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 5.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CHCHO), 7.26-7.30 (m, 1H, C4H), 7.36-7.38 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

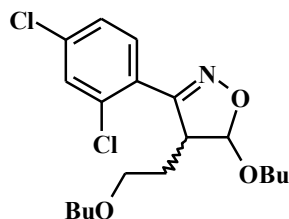
trans ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.25$ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 14.25 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}^{\text{d}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 22.83, 26.18, 26.31, 28.58, 29.49, 29.54, 29.65, 29.73, 29.74, 29.76, 29.77, 29.80, 32.06 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$) i $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 29.80 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.87 (CHCHO), 68.59 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 68.68 ($\text{CH}_2\text{CH}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}\text{OCHO}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 71.47 ($\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ($n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$)), 108.51 (CHCHO), 128.44 (C3 i C5), 128.47 (C1), 131.09 (C4), 135.86 (C2 i C6), 157.95 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2925, 2855, 1581, 1560, 1466, 1430, 1352, 1193, 1113, 901, 847, 788, 731 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 556.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 578.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{31}\text{H}_{51}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 578.3138 znaleziono 578.3150.

Otrzymywanie (cis + trans)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,4-dichlorofenylo)izoksazolin (J122)



W kolbie stożkowej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono oksym 2,4-dichlorobenzaldehydu (245 mg; 1,29 mmol) w chlorku metylenu (12 mL) i dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (376 mg; 2,82 mmol) i 1 kroplę 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie umieszczono na 45 minut w zamrażarce w celu schłodzenia, a później w łaźni wodno-lodowej i wkroplono roztwór trietyloaminy (0,42 mL; 312 mg; 3,1 mmol) w chlorku metylenu (1 mL) w ciągu 25 minut, mieszanie kontynuowano przez kolejne 25 minut. Później przeprowadzono 3-krotną ekstrakcję wodą z lodem (3 x 20 mL), fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, odsączono środek suszący,

a z przesączu odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej. Tlenek 2,4-dichlorobenzonitrylu uzyskano w postaci biało-żółtego ciała stałego (450 mg) z wydajnością 93%.

Tlenek 2,4-dichlorobenzonitrylu (314 mg; 1,67 mmol) w chlorku metylenu (12 mL) i eter (*E* + *Z*)-1,4-dibutoksybut-1-en (258 mg; 1,29 mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną. Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, z mieszaniny odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,57. Produkt uzyskano w postaci żółtego oleju (206 mg; 41%); *trans/cis* = 1,51.

***cis* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 1.47-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 1.55-1.63 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{OCHO}$ (*n*-C₄H₉)), 1.64-1.73 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 1.89 (ddt, 1H, J = 13.7 Hz, J = 11.4 Hz, J = 5.5 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 3.30-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 3.30-3.44 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 3.51 (dt, 1H, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{OCHO}$ (*n*-C₄H₉)), 3.89 (dt, 1H, J = 9.6 Hz, J = 6.4 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{OCHO}$ (*n*-C₄H₉)), 3.98 (ddd, 1H, J = 11.4 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.7 Hz, CHCHO), 5.55 (d, 1H, J = 6.6 Hz, CHCHO), 7.29 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, C5), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C6), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C3) ppm.

***cis* ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ = 13.97 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 14.05 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 19.43 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 19.53 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 24.26 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 31.66 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 31.98 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 49.69 (CHCHO), 68.67 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 69.03 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{CH}$), 70.81 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^c\text{H}^d\text{CHO}$ (*n*-C₄H₉)), 104.01 (CHCHO), 127.59 (C5), 127.69 (C1), 130.05 (C3), 132.34 (C6), 133.80 (C2), 136.58 (C4), 160.75 (C=N) ppm.

***trans* ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 0.92 (t, 3H, J = 7.4 Hz, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{OCHO}$ (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ (*n*-C₄H₉)), 1.30-1.42 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^a\text{H}^b\text{OCHO}$ (*n*-

C₄H₉)), 1.47-1.54 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 1.55-1.63 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 1.64-1.73 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH), 3.30-3.44 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH), 3.30-3.44 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 3.55 (dt, 1H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 3.85 (ddd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.4 Hz, CHCHO), 3.85 (dt, 1H, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.7 Hz, CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 5.52 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, CHCHO), 7.28 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, C5), 7.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C3), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C6) ppm.

***trans* ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃):** δ = 13.98 (CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 14.08 (CH₃(CH₂)₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 19.36 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 19.46 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 28.74 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH), 31.73 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 31.88 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 53.67 (CHCHO), 68.34 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 68.38 (CH₃CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH (*n*-C₄H₉)), 71.13 (CH₃CH₂CH₂CH^aH^bOCHO (*n*-C₄H₉)), 108.49 (CHCHO), 127.01 (C1), 127.47 (C5), 130.59 (C3), 132.25 (C6), 134.11 (C2), 136.44 (C4), 159.73 (C=N) ppm.

IR (KBr): 2958, 2931, 2802, 1735, 1586, 1553, 1475, 1433, 1379, 1207, 1105, 852, 823, 799, 739 cm⁻¹.

MS (ESI⁺) *m/z* 410.13 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₉H₂₇³⁵Cl₂NO₃Na [M+Na]⁺ 410.1266 znaleziono 410.1265.

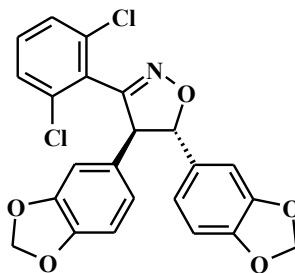
4. 27. Otrzymywanie 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji (*E*)-QCH=CHQ do ArCNO

Ogólna procedura otrzymywania trans-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-aryloizoksazolin (J123-125J)

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszaninę magnetyczną oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek nitrylu^{a)} (1,29 mmol), (*E*)-1,2-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)etenu (346 mg; 1,29 mmol) w DMF (12 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 100°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji DMF odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

^{a)} tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J20**), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J21**).

Otrzymywanie *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenylo)-izoksazoliny (J123)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,56. Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (289 mg; 49%); *trans*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CHCHO), 5.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CHCHO), 5.92 (d, J = 1.3 Hz, 2H, OCH_2O ((*benzodioksol*)CH)), 5.98 (d, J = 0.7 Hz, 2H, OCH_2O ((*benzodioksol*)CHO)), 6.68 (m, 2H, $\text{C}5'\text{H}$ i $\text{C}6'\text{H}$ ((*benzodioksol*)CH)), 6.78-6.80 (m, 1H, $\text{C}2'\text{H}$ ((*benzodioksol*)CH)), 6.78-6.80 (m, 1H, $\text{C}5''\text{H}$ ((*benzodioksol*)CHO)), 6.83 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, $\text{C}6''\text{H}$ ((*benzodioksol*)CHO)), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H, $\text{C}2''\text{H}$ ((*benzodioksol*)CHO)), 7.18 (dd, J = 8.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, $\text{C}4\text{H}$), 7.26-7.28 (m, 2H, $\text{C}3\text{H}$ i $\text{C}5\text{H}$) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 64.50 (CHCHO), 91.57 (CHCHO), 101.35 (OCH_2O ((*benzodioksol*)CH)), 101.36 (OCH_2O ((*benzodioksol*)CHO)), 106.50 ($\text{C}2'$ ((*benzodioksol*)CH)), 108.47 ($\text{C}2''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 108.59 ($\text{C}5'$ ((*benzodioksol*)CH)), 108.68 ($\text{C}5''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 119.96 ($\text{C}6'$ ((*benzodioksol*)CH)), 122.05 ($\text{C}6''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 127.71 ($\text{C}1$), 128.61 ($\text{C}3$ i $\text{C}5$), 130.02 ($\text{C}1'$ ((*benzodioksol*)CH)), 130.94 ($\text{C}4$), 133.54 ($\text{C}1''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 135.42 ($\text{C}2$ i $\text{C}6$), 147.55 ($\text{C}3'$ ((*benzodioksol*)CH)), 147.93 ($\text{C}4'$ ((*benzodioksol*)CH)), 148.16 ($\text{C}3''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 148.24 ($\text{C}4'$ ((*benzodioksol*)CHO)), 155.86 ($\text{C}=\text{N}$) ppm.

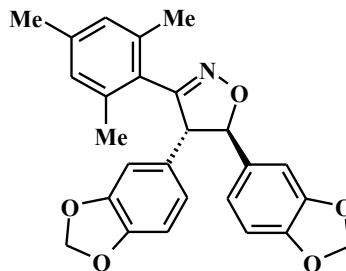
IR (KBr): 3092, 3078, 3012, 2900, 2788, 1608, 1579, 1503, 1446, 1376, 1253, 1192, 1115, 1033, 925, 849, 788, 736 cm^{-1} .

MS (ESI^+) m/z 478.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{23}\text{H}_{15}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478.0225 znaleziono 478.0227.

Temperatura topnienia: 128-129°C

Otrzymywanie *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,4,6-trimetylofenylo)izoksazoliny (J124)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,67. Produkt otrzymano w postaci żółtego ciała stałego (236 mg; 43%); *trans*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (s, 6H, 2x CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 4.41 (d, J = 6.3 Hz, 1H, CHCHO), 5.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H, CHCHO), 5.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H, OCH_2O ((*benzodioksol*)CH)), 5.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H, OCH_2O ((*benzodioksol*)CH)), 5.98 (s, 2H, OCH_2O ((*benzodioksol*)CHO)), 6.61 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{C6}'\text{H}$ ((*benzodioksol*)CH)), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{C2}'\text{H}$ ((*benzodioksol*)CH)), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, $\text{C5}'\text{H}$ ((*benzodioksol*)CH)), 6.75 (s, 2H, C3H i C5H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, $\text{C5}''\text{H}$ ((*benzodioksol*)CHO)), 6.86 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{C6}''\text{H}$ ((*benzodioksol*)CHO)), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{C2}''$ ((*benzodioksol*)CHO)) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.33 (2x CH_3), 21.14 (CH_3), 66.42 (CHCHO), 89.19 (CHCHO), 101.33 (OCH_2O ((*benzodioksol*)CH)), 101.34 (OCH_2O ((*benzodioksol*)CHO)), 105.93 ($\text{C2}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 108.24 ($\text{C2}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 108.55 ($\text{C5}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 108.67 ($\text{C5}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 118.90 ($\text{C6}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 121.38 ($\text{C6}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 124.83 (C1), 128.85 (C3 i C5), 131.11 ($\text{C1}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 134.79 ($\text{C1}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 137.15 (C2 i C6), 138.71 (C4), 147.40 ($\text{C3}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 147.56 ($\text{C3}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 148.20 ($\text{C4}'$ ((*benzodioksol*)CH)), 148.21 ($\text{C4}''$ ((*benzodioksol*)CHO)), 159.27 (C=N) ppm.

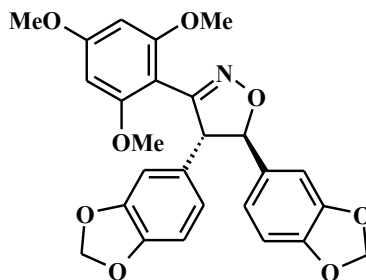
IR (KBr): 3069, 2993, 2955, 2905, 2856, 1609, 1504, 1491, 1435, 1364, 1238, 1097, 1032, 932, 842, 805, 770, 736 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 430.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 430.1654 znaleziono 430.1656.

Temperatura topnienia: 161-162°C

Otrzymywanie *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-izoksazoliny (J125)



Związek otrzymano wg ogólnej procedury. R_f (CH_2Cl_2) = 0,13. eluenty: pierwsze CH_2Cl_2 , następnie układ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ = 4/1 (v/v). Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (390 mg; 63%); *trans*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.73 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHCHO), 5.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHCHO), 5.89 (s, 2H, OCH₂O ((benzodioksol)CH)), 5.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H, OCH₂O ((benzodioksol)CHO)), 5.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H, OCH₂O ((benzodioksol)CHO)), 6.04 (s, 2H, C3H i C5H), 6.58 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, C6'H ((benzodioksol)CH)), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C5'H ((benzodioksol)CH)), 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H, C2'H ((benzodioksol)CH)), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C5''H ((benzodioksol)CHO)), 6.81 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, C6''H ((benzodioksol)CHO)), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H, C2''H ((benzodioksol)CHO)) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.42 (OCH₃), 55.98 (2xOCH₃), 65.14 (CHCHO), 90.95 (C3 i C5), 91.02 (CHCHO), 99.96 (C1), 101.08 (OCH₂O ((benzodioksol)CH)), 101.22 (OCH₂O ((benzodioksol)CHO)), 106.80 (C2' ((benzodioksol)CH)), 108.21 (C2'' ((benzodioksol)CHO)), 108.23 (C5' ((benzodioksol)CH)), 108.59 (C5'' ((benzodioksol)CHO)), 120.29 (C6' ((benzodioksol)CH)), 121.64 (C6'' ((benzodioksol)CHO)), 132.58 (C1' ((benzodioksol)CH)), 134.88 (C1'' ((benzodioksol)CHO)), 146.89 (C3' ((benzodioksol)CH)), 147.66 (C3'' ((benzodioksol)CHO)), 147.90 (C4' ((benzodioksol)CH)), 148.16 (C4'' ((benzodioksol)CHO)), 154.97 (C=N), 159.72 (C2 i C6), 162.39 (C4) ppm.

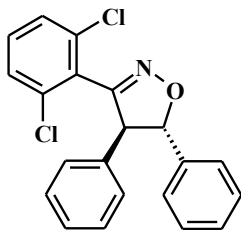
IR (KBr): 3050, 3015, 2942, 2905, 2841, 1623, 1598, 1503, 1490, 1441, 1335, 1249, 1125, 1032, 925, 813, 791, 740 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 478.1 [M+H]⁺, 500.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_8$ [M+H]⁺ 478.1502 znaleziono 478.1504.

Temperatura topnienia: 198-199°C

Otrzymywanie *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-di(fenilo)izoksazoliny (J126)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol), *E*-stilben (232 mg; 1,29 mmol) i chlorek metylenu (12 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 40°C przez 24 godziny. Później odparowano chlorek metylenu na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono przy użyciu chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu (R_f (CH_2Cl_2) = 0,74). Produkt uzyskano w postaci białego ciała stałego (322 mg; 68%); *trans*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CHCHO), 5.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CHCHO), 7.14-7.18 (m, 1H, C4H), 7.24-7.30 (m, 2H, C3H i C5H), 7.24-7.30 (m, 3H, C4'H, C3'H i C5'H (*Ph*CH)), 7.24-7.30 (m, 2H, C3''H i C5''H (*Ph*CHO)), 7.35-7.45 (m, 2H, C2'H i C6'H (*Ph*CH)), 7.35-7.45 (m, 3H, C2''H, C4''H i C6''H (*Ph*CHO)) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 64.85 (CHCHO), 91.43 (CHCHO), 126.06 (C3 i C5), 127.70 (C1), 128.17 (C4' (*Ph*CH)), 128.53 (C2' i C6' (*Ph*CH)), 128.54 (C2'' i C6'' (*Ph*CHO)), 128.56 (C4'' (*Ph*CHO)), 128.90 (C3' i C5' (*Ph*CH)), 129.00 (C3'' i C5'' (*Ph*CHO)), 130.93 (C4), 135.51 (C2 i C6), 136.50 (C1' (*Ph*CH)), 139.99 (C1'' (*Ph*CHO)), 155.70 (C=N) ppm.

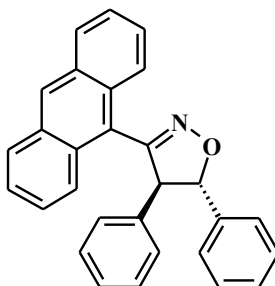
IR (KBr): 3081, 3059, 3031, 2942, 1577, 1557, 1487, 1450, 1428, 1304, 1196, 1077, 950, 890, 872, 757, 707 cm^{-1} .

MS (ESI⁺) m/z 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{16}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.0609 znaleziono 368.0608.

Temperatura topnienia: 137-138°C

Otrzymywanie *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (J127)



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszkadło magnetyczne umieszczono roztwór oksymu antracen-9-ylokarboaldehydu (369 mg; 1,67 mmol) w DMF (12 ml). Po uzyskaniu klarownego roztworu dodano *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (244 mg; 1,83 mmol) i kroplę 36% roztworu kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie kolbę zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu), po czym do mieszaniny dodano *E*-stilben (232 mg; 1,29 mmol) i trietyloaminę (0,27 mL; 202 mg; 2,0 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 100°C przez 24 godziny. Później lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent toluen. R_f (toluen) = 0,37. Produkt uzyskano w postaci zielonego ciała stałego (134 mg; 26%); *trans*.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.87 (d, J = 5.3 Hz, 1H, CHCHO), 6.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H, CHCHO), 7.08-7.15 (m, 3H, C3'H, C4'H i C5'H (*Ph*CH)), 7.08-7.15 (m, 2H, C3''H i C5''H (*Ph*CHO)), 7.24-7.28 (m, 2H, C2'H i C6'H (*Ph*CHO)), 7.35-7.39 (m, 2H, C2''H i C6''H (*Ph*CHO)), 7.44-7.48 (m, 1H, C4''H (*Ph*CHO)), 7.51-7.54 (m, 2H, C3H i C6H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H, C2H i C7H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, C5H i C4H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, C1H i C8H), 8.40 (s, 1H, C10H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 68.21 (CHCHO), 89.30 (CHCHO), 121.94 (C9), 125.14 (C1 i C8), 125.30 (C2' i C6' (*Ph*CH)), 125.39 (C2'' i C6'' (*Ph*CHO)), 126.39 (C6 i C3), 127.74 (C5 i C4), 127.99 (C4' (*Ph*CH)), 128.42 (C4'' (*Ph*CHO)), 128.60 (C7 i C2), 128.92 (C3' i C5' (*Ph*CH)), 129.13 (C3'' i C5'' (*Ph*CHO)), 129.17 (C9a i C9b), 130.59 (C10), 131.13 (C10a i C10b), 137.08 (C1' (*Ph*CH)), 141.13 (C1'' (*Ph*CHO)), 158.14 (C=N) ppm.

IR (KBr): 3085, 3063, 3029, 2996, 2925, 2862, 1624, 1600, 1490, 1449, 1262, 1238, 1029, 888, 870, 734, 708 cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{NO}$ [M]⁺ 399.1623 znaleziono 399.1628.

Temperatura topnienia: 177-178°C

4. 28. Otrzymywanie izoksazolin w warunkach wysokiego ciśnienia

Do roztworu dipolarofila (1,29 mmol) w chlorku metylenu (2,6 mL) dodano tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (242 mg; 1,29 mmol). Mieszaninę reakcyjną umieszczono w teflonowej kapsule, a następnie w instalacji do wysokociśnieniowych pomiarów dielektrycznych, reakcje prowadzono w temperaturze 25°C^{a)} lub 40°C^{b)} lub 100°C^{c)} (w zależności od dipolarofila) pod ciśnieniem 1,2 (±0,2) GPa przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu odparowano na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym. W ten sposób otrzymano następujące związki: *cis*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(2,4,6-tribromofenoksy)-4-metyloizoksazolina (**J79b**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazolina (**J103b**), (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazoliny (**J107b**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-[2-(*N*-fenylo-*N*-acetamido)etylo]-5-(*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J116a**).

^{a)} eter (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylo)-(1-propenylowy) (**J42**);

^{b)} 1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-en;

^{c)} (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-en (**J30**); (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-en (**J53**).

4. 29. Otrzymywanie izoksazolin w warunkach zrównoważonego ciśnienia

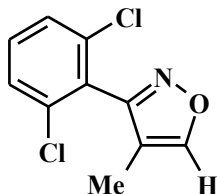
Tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (1,29 mmol) dodano do roztworu diporofila (1,29 mmol) w chlorku metylenu (4 ml). Mieszaninę reakcyjną umieszczono w szklanej fiolce w szczelnie zamykanym reaktorze stalowym. Reakcje prowadzono w temperaturze 100°C przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, chlorek metylenu usunięto na wyparce rotacyjnej, a surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografie kolumnową. Wg tej procedury uzyskano takie związki jak: *cis*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(2,4,6-tribromofenoksy)-4-metyloizoksazolina (**J79a**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-bis(metylo-*N*-fenylo-*N*-acetamido)izoksazolina (**J103a**), (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazoliny (**J107a**).

^{a)} eter (*E* + *Z*)-(2,4,6-tribromofenylo)-(1-propenylowy) (**J42**); 1,4-bis(*tert*-butylosulfido)but-2-en; (*E* + *Z*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-en (**J30**).

4. 30. Otrzymywanie izoksazoli

Otrzymywanie 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolu (J128) via aromatyzacja

3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolin (J76)



a) zmodyfikowany przepis literaturowy [400, 401]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszkadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,311 mmol) w benzenie (10 mL) oraz tlenek manganu(IV) (200 mg; 2,28 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 1 godzinę. Po upływie tego czasu z mieszaniny poreakcyjnej odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej, a następnie dodano „świeżą” porcję benzeniu (10 mL) oraz tlenku manganu(VI) (200 mg; 2,28 mmol) i ponownie mieszano i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 1 godzinę. Procedurę tę powtórzono jeszcze 2-krotnie. Po zakończeniu procesu, benzen odparowano na wyparce rotacyjnej, a pozostałość przemywano 3-krotnie ciepłym chloroformem (3 x 10 mL). Po przesączeniu osad odrzucono, a z otrzymanego roztworu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej uzyskując w ten sposób gęsty olej. Przeprowadzona próba zakończyła się niepowodzeniem, nie otrzymano nawet minimalnej ilości produktu reakcji odwodornienia.

b) zmodyfikowany przepis literaturowy [400, 401]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,311 mmol) w benzenie (30 mL) oraz tlenek manganu(IV) (100 mg; 1,14 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godzin. Po upływie tego czasu z mieszaniny poreakcyjnej odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej, a do pozostałości dodano „świeżą” porcję benzenu (30 mL) oraz tlenku manganu(IV) (100 mg; 1,14 mmol) i ponownie mieszano

i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 24 godzin. Procedurę tę powtórzono jeszcze 2-krotnie. Po zakończeniu procesu, lotne frakcje odparowano na wyparce rotacyjnej, a suchą pozostałość przemywano 3-krotnie ciepłym chloroformem (3 x 20 mL). Osad odrzucono, a z uzyskanego roztworu na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje, otrzymując w ten sposób gęsty żółty olej. Przeprowadzona próba zakończyła się niepowodzeniem, nie otrzymano nawet minimalnej ilości produktu reakcji aromatyzacji.

c) zmodyfikowany przepis literaturowy [400, 401]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 5 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (87,7 mg; 0,272 mmol) w benzenie (3 mL) oraz tlenek manganu(IV) (591 mg; 6,81 mmol). Otrzymaną w ten sposób mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 24 godziny. Po zakończeniu procesu mieszaninę poreakcyjną przesączono na twardym sączku, osad odrzucono a z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,40. Produkt uzyskano żółtego ciała stałego (11 mg; 17%).

d) przepis literaturowy [402]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,311 mmol) w tetrachlorometanie (10 mL) oraz *N*-bromoimid kwasu bursztynowego (82 mg; 0,47 mmol). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 3 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przesączono, celem usunięcia wytrąconego kwasu bursztynowego. Przesącz przeniesiono do rozdzielacza i 3-krotnie ekstrahowano przy użyciu 5% roztworu wodorotlenku sodu (3 x 20 mL), a następnie przemywano 2-krotnie wodą destylowaną (2 x 20 mL). Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po usunięciu środka suszącego i odparowaniu lotnych frakcji przy pomocy wyparki rotacyjnej uzyskano gęsty żółty olej. Przeprowadzona próba zakończyła się niepowodzeniem, nie otrzymano nawet minimalnej ilości produktu reakcji aromatyzacji.

e) przepis literaturowy [403]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (32,2 mg; 0,1 mmol) w benzenie (2,5 mL) oraz nadtlenek niklu (25 mg; 0,275 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej przesączono na sączku twardym, osad odrzucono, a następnie z przesączu na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,40. Produkt uzyskano żółtego ciała stałego (5 mg; 22%).

f) przepis literaturowy [404]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (74,1 mg; 0,23 mmol) w kwasie octowym (2 mL) oraz 5 wt.% Pd/C (29,6 mg). Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 7 godzin. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przesączono na sączku twardym. Osad odrzucono, a otrzymany przesącz przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (5 mL) i poddano 3-krotnej ekstrakcji za pomocą octanu etylu (3 x 5 mL). Połączone warstwy organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, po odsączeniu środka suszącego na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje, otrzymano gęsty brunatny olej. Przeprowadzona analiza ^1H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja aromatyzacji zachodzi w minimalnym stopniu.

g) zmodyfikowany przepis literaturowy [404]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (50 mg; 0,155 mmol) w ksylenie (1 mL) i 5 wt.% Pd/C (184 mg). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 96 godzin. Następnie przesączono na twardym sączku, osad na sączku dodatkowo przemywano octanem etylu (3 x 5 mL). Osad odrzucono, a z połączonych warstw organicznych na wyparce rotacyjnej odparowano lotne frakcje. W ten

sposób otrzymano gęsty brunatny olej. Przeprowadzona analiza ^1H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja aromatyzacji zachodzi w minimalnym stopniu.

h) przepis literaturowy [405]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono DABCO-Br₂ (992 mg; 0,62 mmol) w lodowatym kwasie octowym (9 mL), a następnie 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,31 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przemywano 5% roztworem węglańu sodu (20 mL), a następnie ekstrahowano 2-krotnie za pomocą octanu etylu (30 mL). Połączone warstwy organiczne suszono przy użyciu bezwodnego siarczanu(VI) magnezu. Po usunięciu środka suszającego, z przesączu odparowano na wyparce rotacyjnej lotne frakcje, uzyskano gęsty brunatny olej. Przeprowadzona analiza ^1H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja odwodornienia zachodzi bardzo niewielkim stopniu.

Otrzymywanie DABCO-Br₂: Do kolby okrągłodennej o pojemności 250 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz wkraplacz z wyrównaniem ciśnienia wprowadzono DABCO (3,36 g; 30 mmol) w chloroformie (50 mL), następnie powoli wkroplono brom (10 g; 62,5 mmol) w chloroformie (50 mL) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną mieszano przez 1 godzinę. Po upływie tego czasu nadmiar bromu oraz rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej. Otrzymano żółty osad DABCO-Br₂ z wydajnością wynoszącą 94% (7,60 g).

i) zmodyfikowany przepis literaturowy [406 - 409]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (55 mg; 0,171 mmol) w ksylenie (2 mL) i chloranil (55 mg; 0,224 mmol). Uzyskaną mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze 140°C przez 96 godzin. Po upływie tego czasu z mieszaniny poreakcyjnej odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,39. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (8,2 mg; 21%).

j) zmodyfikowany przepis literaturowy [406 - 409]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (50 mg; 0,155 mmol) w ksylenie (1 mL) i chloranil (42 mg; 0,171 mmol). W ten sposób uzyskaną mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 96 godzin. Następnie przesączono na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej, a z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Otrzymano gęsty pomarańczowy olej. Przeprowadzona analiza ^1H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja aromatyzacji zachodzi w minimalnym stopniu.

k) przepis literaturowy [410]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (48,3 mg; 0,15 mmol) w chlorku metylenu (5 mL) oraz 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina (128,7 mg; 0,45 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przesączono na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej, osad odrzucono a uzyskany przesącz przemyto nasyconym roztworem węgla sodu (5 mL), a następnie wodą destylowaną (5 mL). Warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, po usunięciu środka suszącego na wyparce rotacyjnej odparowano rozpuszczalnik, uzyskano gęsty żółty olej. Przeprowadzona próba zakończyła się niepowodzeniem, nie otrzymano nawet minimalnej ilości produktu reakcji odwodornienia.

l) zmodyfikowany przepis literaturowy [410]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (48,3 mg; 0,15 mmol) w chlorku metylenu (5 mL) oraz 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina (128,7 mg; 0,45 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 4 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przesączono na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej, osad odrzucono a uzyskany przesącz przemyto nasyconym roztworem węgla sodu (5 mL), a następnie wodą destylowaną (5 mL). Warstwę organiczną suszono za pomocą bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, po

usunięciu środka suszącego na wyparce rotacyjnej odparowano rozpuszczalnik, uzyskano gęsty żółty olej. Przeprowadzona próba zakończyła się niepowodzeniem, nie otrzymano nawet minimalnej ilości produktu reakcji aromatyzacji.

m) przepis literaturowy [411]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,31 mmol) w chlorku metylenu (3 mL). Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury poniżej 0°C w łaźni wodno-łodowej, dodano DBU (0,051 mL; 52 mg; 0,34 mmol) i wkraplano za pomocą strzykawki BrCl₃C (0,034 mL; 67,7 mg; 0,34 mmol) w chlorku metylenu (0,3 mL) przez 10 minut. Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano w łaźni wodno-łodowej przez 5 godzin. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę poreakcyjną przemyto 2-krotnie nasyconym roztworem chlorku amonu (2 x 5 mL), a fazę wodną ekstrahowano 2-krotnie octanem etylu (2 x 5 mL). Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po przesączeniu na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce próżniowej, uzyskano gęsty żółty olej. Przeprowadzona analiza ¹H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja aromatyzacji zachodzi w minimalnym stopniu.

n) zmodyfikowany przepis literaturowy [411]

W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (100 mg; 0,31 mmol) w chlorku metylenu (3 mL) i DBU (0,1 mL; 104 mg; 0,68 mmol). Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, wkraplano za pomocą strzykawki BrCl₃C (0,07 mL; 135,4 mg; 0,68 mmol) w chlorku metylenu (0,3 mL) przez 10 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 24 godziny. Po upływie tego czasu mieszaninę poreakcyjną przemyto 2-krotnie nasyconym roztworem chlorku amonu (2 x 5 mL), a fazę wodną ekstrahowano 2-krotnie octanem etylu (2 x 5 mL). Połączone fazy organiczne suszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po przesączeniu na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce próżniowej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,40. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (33 mg; 47%).

o) zmodyfikowany przepis literaturowy [412]

Do kolby okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) wprowadzono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (65 mg; 0,2 mmol) w kwasie octowym (10 mL) i chloraminę-T (60 mg; 0,2 mmol). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze 120°C przez 24 godziny. Postęp reakcji sprawdzano za pomocą techniki TLC. Następnie dodana kolejną porcję chloraminy-T (60 mg; 0,2 mmol), i powtórnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 24 godziny. Procedurę tę powtórzono jeszcze raz. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną 3-krotnie ekstrahowano za pomocą chlorku metylenu (3 x 10 mL), po czym połączone warstwy organiczne przemyto 10% roztworem wodorotlenku sodu (30 mL), a następnie wodą destylowaną (30 mL). Warstwę organiczną suszono przy użyciu bezwodnego siarczanu(VI) magnezu, po odsączeniu środka suszącego, z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,41. Produkt uzyskano żółtego ciała stałego (25 mg; 54%).

p) zmodyfikowany przepis literaturowy [413, 414]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (55 mg; 0,168 mmol) w benzenie (2 mL) i DDQ (30 mg; 0,132 mmol). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 80°C przez 48 godzin. Po upływie tego czasu z mieszaniny poreakcyjnej odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Otrzymano w ten sposób pomarańczowy gęsty olej. Przeprowadzona analiza ¹H NMR uzyskanego oleju wykazała, że reakcja odwodornienia zachodzi bardzo niewielkim stopniu.

r) zmodyfikowany przepis literaturowy [413, 414]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (53 mg; 0,164 mmol) w ksylenie (2 mL) i DDQ (27 mg; 0,119 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 140°C przez 96 godzin. Po upływie tego czasu

przesączono przez sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej a z przesączu odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej, w ten sposób otrzymując gęsty pomarańczowy olej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,42. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (21 mg; 57%).

s) zmodyfikowany przepis literaturowy [413, 414]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną wraz z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (50 mg; 0,155 mmol) w mezytylenie (2 mL) i DDQ (35 mg; 0,155 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano i mieszano w temperaturze 165°C przez 96 godzin. Po zakończeniu procesu, mieszaninę poreakcyjną przesączono na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej, a następnie z przesączu odparowano rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej. Otrzymano gęsty pomarańczowy olej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,41. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (14 mg; 39%).

t) przepis literaturowy [415]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (60 mg; 0,186 mmol) w toluenie (2 mL) i DDQ (84,5 mg; 0,372 mmol). Następnie mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny. Po upływie tego czasu przesączono na sączku wykonanym z bibuły filtracyjnej, a następnie odparowano lotne frakcje na wyparce rotacyjnej. Otrzymano pomarańczowy gęsty olej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,40. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (42 mg; 51%).

w) przepis literaturowy [416]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazolinę (80 mg;

0,25 mmol) w toluenie (5 mL). Po kilku minutach mieszania i ogrzewania w atmosferze argonu, do roztworu dodano DDQ (113,5 mg; 0,5 mmol), mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Następnie dodano kolejną porcję DDQ (113,5 mg; 0,5 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji ponownie sprawdzono za pomocą techniki TLC. Dodano kolejną porcję DDQ (57 mg; 0,25 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Po 72 godzinach, mieszaninę przesączono, osad przemyto 3-krotnie toluenem (3 x 10 mL), a z połączonych warstw organicznych na wyparce rotacyjnej odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt wydzielono z mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH_2Cl_2) = 0,40. Produkt uzyskano w postaci jasnopomarańczowego ciała stałego (49 mg; 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.91 (d, J = 1.1 Hz, 3H, CH_3), 7.35 (dd, J = 9.1 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, C4), 7.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H, C3), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H, C5), 8.34 (q, J = 1.1 Hz, 1H, CHO) ppm.

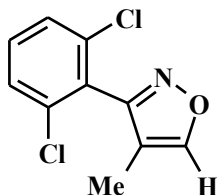
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 6.43 (CH_3), 114.89 (CH_3C), 127.81 (C1), 128.21 (C3 i C5), 131.33 (C4), 135.89 (C2 i C6), 155.95 ($\text{C}=\text{N}$), 159.49 (CHO) ppm.

MS (ESI^+) m/z 226.0 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

HRMS (ESI^+): obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_2\text{NO}$ [M] $^+$ 226.9905 znaleziono 226.9893.

Temperatura topnienia: 126°C (literatura [434]: 125-127°C)

***Otrzymywanie 3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolu (J129) via aromatyzacja
3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolinie (J92)***



Przepis literaturowy [416]

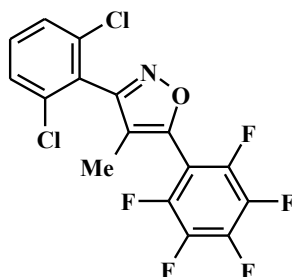
W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne oraz chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bubblerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolinę (174 mg; 0,463 mmol) w toluenie (5 mL). Po kilku minutach mieszania i ogrzewania w atmosferze argonu, do roztworu dodano DDQ (210 mg; 0,926 mmol), mieszaninę reakcyjną mieszano

i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Następnie dodano kolejną porcję DDQ (210 mg; 0,926 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji ponownie sprawdzono za pomocą techniki TLC. Dodano kolejną porcję DDQ (210 mg; 0,926 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Po 72 godzinach, mieszaninę przesączono, osad przemyto 3-krotnie toluenem (3 x 10 mL), z połączonych warstw organicznych na wyparce rotacyjnej odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt wydzielono z mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. R_f (CH₂Cl₂) = 0,55. Produkt uzyskano w postaci jasnopomarańczowego ciała stałego (78 mg; 74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.92 (d, J = 1.1 Hz, 3H, CH₃), 7.35 (dd, J = 9.1 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, C4), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H, C3), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H, C5), 8.35 (q, J = 1.1 Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 6.44 (CH₃), 114.91 (CH₃C), 127.82 (C1), 128.22 (C3 i C5), 131.29 (C4), 135.85 (C2 i C6), 155.95 (C=N), 159.48 (CHO) ppm.

Otrzymywanie 3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazolu (J130)



Przepis literaturowy [416]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bublerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(2,3,4,5,6-pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazolinę (89 mg; 0,224 mmol) w toluenie (5 mL). Po kilku minutach mieszania i ogrzewania w atmosferze argonu, do roztworu dodano DDQ (102 mg; 0,448 mmol), mieszaninę reakcyjną ponownie mieszano i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Następnie dodano drugą porcję DDQ (102 mg; 0,448 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewanie w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po 48 godzinach, dodano

ostatnią porcję DDQ (102 mg; 0,448 mmol) i reakcję kontynuowano przez kolejne 24 godziny. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę przesączono, osad na sączku przemyto 3-krotnie toluenem (3 x 5 ml) oraz z przesączu na wyparce rotacyjnej odparowano toluen. Surowy produkt oczyszczono poprzez chromatografię kolumnową na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent toluen. Produkt uzyskano w postaci żółtego ciała stałego (67 mg; 76%).

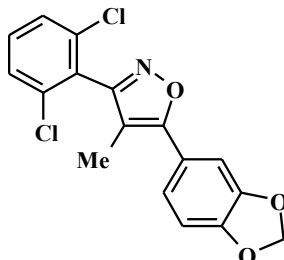
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.90 (t, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 7.40 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, C4), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, C3), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, C5) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (t, *J* = 2.6 Hz, CH₃), 103.83 (td, *J* = 17.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, C1'), 117.03 (s, CH₃C), 127.28 (s, C1), 128.38 (s, C3 i C5), 131.75 (s, C4), 136.02 (s, C2 i C6), 138.10 (ddt, *J* = 250.4 Hz, *J* = 15.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, C2' i C6'), 142.82 (dt, *J* = 258.6 Hz, *J* = 13.3 Hz, *J* = 4.7 Hz, C4'), 144.58 (dddd, *J* = 255.1 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, C3' i C5'), 153.69 (C=N), 160.69 (CH₃C=CO) ppm.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ = -160.27 (m, 2F), -149.43 (tt, *J* = 21.2 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1F), -136.96 (dd, *J* = 23.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2F) ppm.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₆H₆NOF₅³⁵Cl₂ [M]⁺ 392.9747 znaleziono 392.9733.

Otrzymywanie 5-(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metyloizoksazolu (J131)



Przepis literaturowy [416]

W kolbie okrągłodennej o pojemności 10 mL, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną z nałożonym na niej bublerem (umożliwiającym równomierny przepływ argonu) umieszczono *trans*-5-(1,3-benzodioksol-5-yl)-3-(2,6-dichlorofenilo)-4-metyloizoksazolinę (78 mg; 0,223 mmol) w toluenie (5 mL). Po kilku minutach mieszania i ogrzewania w atmosferze argonu, do roztworu dodano DDQ (101 mg; 0,446 mmol), mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Następnie dodano kolejną porcję DDQ (101 mg; 0,446 mmol), kontynuowano mieszanie i ogrzewanie w temperaturze 110°C przez 24 godziny. Postęp reakcji monitorowano za pomocą TLC. Po 48 godzinach, dodano ostatnią porcję DDQ (101 mg; 0,446 mmol), reakcję kontynuowano przez kolejne 24 godziny. Po

zakończeniu reakcji, mieszaninę przesączono, osad na sączku przemyto 4-krotnie toluenem (4 x 10 ml), a z przesączu na wyparce rotacyjnej odparowano toluen. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu. Produkt uzyskano w postaci pomarańczowego ciała stałego (55 mg; 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.05 (s, 3H, CH₃), 6.05 (s, 2H, OCH₂O), 6.95 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 0.5 Hz, C6'H (*benzodioksol*)), 7.30-7.34 (m, 1H, C2'H (*benzodioksol*)), 7.30-7.34 (m, 1H, C5'H (*benzodioksol*)), 7.36-7.38 (m, 1H, C4H), 7.43-7.46 (m, 2H, C3H i C5H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (CH₃), 101.69 (OCH₂O), 107.16 (C2' (*benzodioksol*)), 108.90 (C5' (*benzodioksol*)), 109.32 (CH₃C), 121.35 (C6' (*benzodioksol*)), 122.57 (C1' (*benzodioksol*)), 128.16 (C1), 128.27 (C3 i C5), 131.33 (C4), 136.12 (C2 i C6), 148.32 (C3' (*benzodioksol*)), 148.86 (C4' (*benzodioksol*)), 161.21 (C=N), 165.20 (CH₃C=CO) ppm.

MS (ESI⁺) m/z 348.0 [M+H]⁺, 370.0 [M+Na]⁺, 718.9 [2M+Na]⁺.

HRMS (ESI⁺): obliczono dla C₁₇H₁₁NO₃³⁵Cl₂Na [M+Na]⁺ 370.0008 znaleziono 370.0020.

5. Podsumowanie i wnioski

Niniejsza dysertacja poświęcona jest otrzymywaniu 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenków nitryli do funkcjonalizowanych alkenów (dipolarofilii o ogólnych wzorach: $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$, $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$, $\text{QCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ oraz $\text{QCH}=\text{CHQ}$) oraz ich charakterystyce za pomocą metod spektroskopowych ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz spektrometrii mas (HRMS). Wykorzystane w pracy dipolarofile uzyskano z prostych związków allilowych (o ogólnym wzorze $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) w reakcji migracji wiązania podwójnego ($\text{QCH}=\text{CHCH}_3$), homometatezy ($\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$) oraz w tandemie reakcji homometateza - izomeryzacja ($\text{QCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$) i izomeryzacja - homometateza ($\text{QCH}=\text{CHQ}$).

1. Otrzymano kilkadziesiąt substratów w pierwszym etapie realizacji programu badawczego niniejszej dysertacji, w tym:

- a) szesnaście pochodnych benzaldoksymów (**J1-J16**) do syntezy tlenków benzonitryli *in situ*;
- b) trzy trwałe tlenki benzonitryli (tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenek 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J20**) oraz tlenek 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J21**));
- c) dwanaście związków allilowych o ogólnym wzorze: $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**J22-J29**) oraz $\text{QCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{Q}$ (**J30-J33**); dwa spośród nich, *N*-allilo-*N*-(2,6-dimetylofenylo)acetamid (**J25**) oraz *N*-allilo-*N*-(pirydyn-2-ylo)acetamid (**J26**) nie zostały jak dotąd opisane;
- d) dziewiętnaście układów *O*-, *N*-, *C*- oraz *S*-(1-propenylowych) o ogólnym wzorze $\text{QCH}=\text{CHCH}_3$ (**J34-J52**); dwa spośród nich, (*E*)-*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J43**) oraz (*E* + *Z*)-*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-(1-propenylo)acetamid (**J46**) nie zostały jak dotąd opisane;
- e) cztery 1,4-dipodstawione pochodne but-1-enu o ogólnym wzorze $\text{QCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$ (**J53-J56**) przy czym trzy spośród nich, (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-en (**J53**), (*E* + *Z*)-1,4-difenoksybut-1-en (**J55**) oraz (*E* + *Z*)-1,4-didecyloksybut-1-en (**J56**) nie są jak dotąd znane.

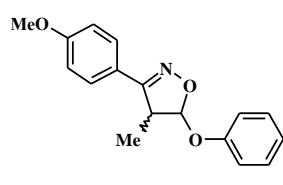
2. Opracowano innowacyjną metodę syntezy oraz wydzielania tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) uzyskanego z wykorzystaniem immobilizowanej zasady – *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu, a także opracowano procedurę regeneracji zużytej zasady – immobilizowanego chlorku *N,N*-dietyloaminometylo-polistyrenu przy użyciu 10% roztworu wodorowęglanu(IV) potasu. Potwierdzono, że zregenerowana zasada może być stosowana w kolejnych reakcjach.

3. Udowodniono, że eter (*Z*)-fenylo-(1-propenylowy) (**J34a**) oraz sulfid (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowy) (**J52**) można otrzymać na drodze reakcji izomeryzacji katalizowanej za pomocą zasadowego układu katalitycznego – KOH/18-korona-6. Konwersja substratu allilowego w obu syntezach była ilościowa, a związki 1-propenylowe wydzielono z 98% wydajnością.

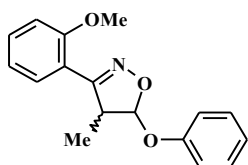
4. Otrzymano (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-1-en (**J53**), (*E* + *Z*)-1,4-dibutoksybut-1-en (**J54**), (*E* + *Z*)-1,4-difenoksybut-1-en (**J55**) oraz (*E* + *Z*)-1,4-didecyloksybut-1-en (**J56**) w reakcji migracji wiązania podwójnego z odpowiednich prekursorów (typu QCH₂CH=CHCH₂Q) prowadzonej wobec hydrydowego kompleksu rutenu(II) – [RuClH(CO)(PPh₃)₃]. Potwierdzono, że pochodne estrów w tym wypadku dibenzoesan (*Z*)-2-buten-1,4-diylu (**J32**) nie ulegają izomeryzacji w obecności [RuClH(CO)(PPh₃)₃]. Dochodzi do rozerwania wiązania/wiązań pomiędzy atomem tlenu pochodzącym od grupy estrowej, a atomem węgla od but-2-enu (z jednej bądź z obu stron) i powstają nieaktywne katalitycznie związki kompleksowe rutenu [183, 196].

4. Otrzymano dwadzieścia siedem 5-*O*-podstawionych izoksazolin (**J57-J83**) oraz dwie 4-*O*-podstawione izoksazoliny (**J66** i **J69**) w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej mało trwałych aromatycznych tlenków (generowanych *in situ*) oraz trwałych aromatycznych tlenków nitryli do eterów arylo-(1-propenylowych) oraz alkilowo-(1-propenylowych). Wszystkie uzyskane związki wydzielono oraz scharakteryzowano za pomocą metod spektroskopowych ¹H i ¹³C NMR oraz IR, spektrometrii mas (HRMS) oraz dla ciał stałych wyznaczono temperaturę topnienia. Spośród zsyntezowanych izoksazolin dwadzieścia dwa nie jest jak dotąd znanych, tj.: (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(4-metoksyfenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J57**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2-metoksyfenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J58**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(2-nitrofenylo)izoksazoliny (**J59**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(4-nitrofenylo)izoksazoliny (**J60**), (*cis* + *trans*)-3-(4-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J61**), (*cis* + *trans*)-3-(3-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J62**), (*cis* + *trans*)-3-(2-chlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J63**), (*cis* + *trans*)-3-(2-bromofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J64**), (*cis* + *trans*)-3-fenylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J65**), (*cis* + *trans*)-3-(4-*N,N*-dimetyloaminofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny i (*cis* + *trans*)-3-(4-*N,N*-dimetyloaminofenylo)-4-fenoksy-5-metyloizoksazoliny (**J66**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(naftalen-1-ylo)izoksazoliny (**J67**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2-metylofenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J68**), (*cis* + *trans*)-3-(antracen-9-ylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny

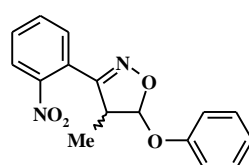
i (*cis* + *trans*)-3-(antracen-9-ylo)-4-fenoksy-5-metyloizoksazoliny (**J69**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(pirydyn-2-ylo)izoksazoliny (**J70**), (*cis* + *trans*)-5-decyloksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J74**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-4-metylo-3-(2,4,6-trimetylofenylo)izoksazoliny (**J77**), (*cis* + *trans*)-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J78**), (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)izoksazoliny (**J81**), (*cis* + *trans*)-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-4-metylo-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)izoksazoliny (**J82**), (*cis* + *trans*)-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4-metylo-5-(1,2;5,6-di-*O*-izopropelideno-3-*O*- α -D-glukofuranozo)izoksazoliny (**J83**). Dodatkowo strukturę chemiczną dwóch 5-*O*-podstawionych izoksazolin, czyli *trans*-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J77**) oraz *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**) potwierdzono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktury otrzymanych związków przedstawiono poniżej.



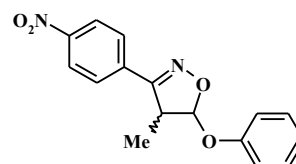
(J57)



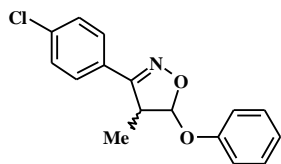
(J58)



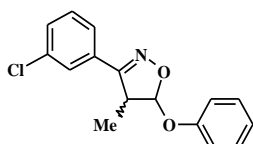
(J59)



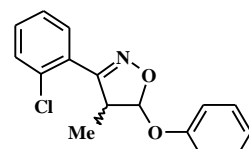
(J60)



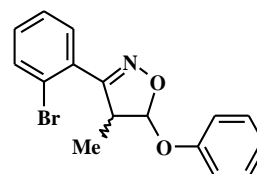
(J61)



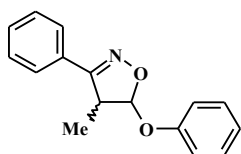
(J62)



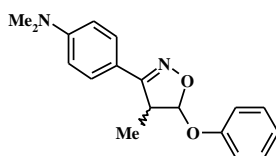
(J63)



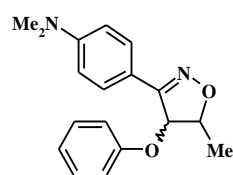
(J64)



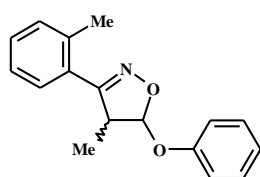
(J65)



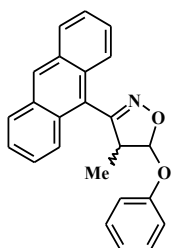
(J66)



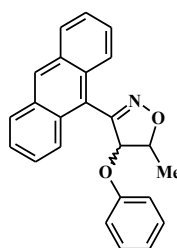
(J67)



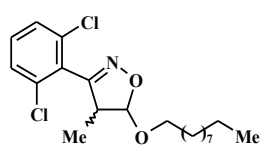
(J68)



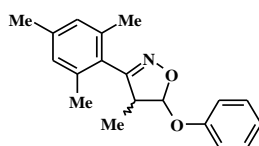
(J69)



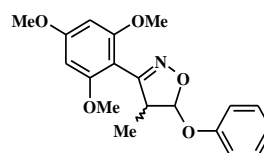
(J70)



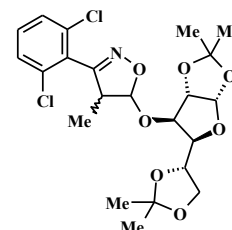
(J74)



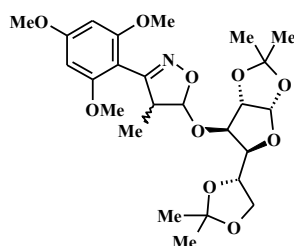
(J77)



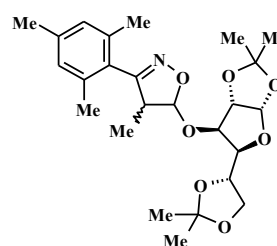
(J78)



(J81)

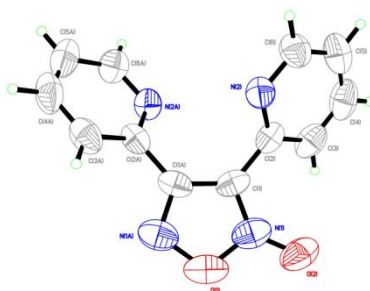


(J82)

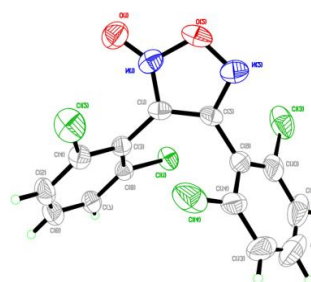


(J83)

5. Zaobserwowano, iż tlenki nitryli, a więc tlenek pirydyn-2-ylokarbonitrylu oraz tlenek 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) ulegają ubocznej reakcji dimeryzacji, odpowiednio do 3,4-bis(pirydyn-2-ylo)furoksanu (**J101a**) oraz 3,4-bis(2,6-dichlorofenylo)furoksanu (**J103c**). Otrzymane związki wydzielono i scharakteryzowano przy pomocy metod spektroskopowych ^1H i ^{13}C NMR oraz IR i spektrometrii mas (HRMS), a ich struktury chemiczne jednoznacznie potwierdzono przy użyciu rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktury otrzymanych pochodnych furoksanu przedstawiono poniżej.



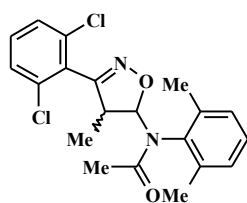
(J101a)



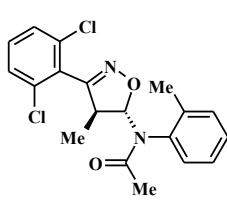
(J103c)

6. Otrzymano dwanaście 5-*N*-podstawionych izoksazolin (**J84-J95**) oraz trzy 4-*N*-podstawione izoksazoliny (**J85**, **J89** i **J92**) w reakcji cykloaddykcji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do układów *N*-(1-propenyłowych). Związki te wydzielono i scharakteryzowano za pomocą metod spektroskopowych ^1H i ^{13}C NMR oraz IR, spektrometrii mas (HRMS), a dla ciał stałych wyznaczono temperaturę topnienia. Spośród uzyskanych związków dwanaście nie jest jak dotąd znanych, tj.: (*cis* + *trans*)-3-(2,6-

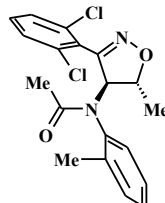
dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(2,6-dimetylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolin (J84), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(2-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina i *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-metylo-4-(*N*-(2-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J85), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(3-metoksyfenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J87), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(2-bromofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J88), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(2-chlorofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina i *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-(*N*-(2-chlorofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J89), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-chlorofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J90), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(fenylo)-*N*-acetamido)izoksazolin (J91), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J93), *trans*-3-(2,4,6-trimetoksyfenylo)-4-metylo-5-(*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J94), *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(pirydyn-2-ylo)-*N*-acetamido)izoksazolina (J95). Strukturę chemiczną dwóch związków, tj. *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazolin (J92) oraz *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazolin (J86) potwierdzono również za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Poniżej przedstawiono struktury otrzymanych 5-*N*- oraz 4-*N*-podstawionych izoksazolin.



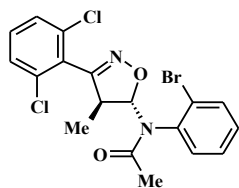
(J84)



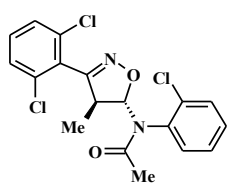
(J85)



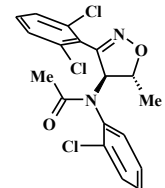
(J87)



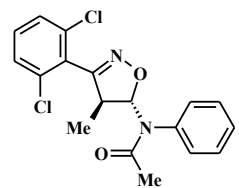
(J88)



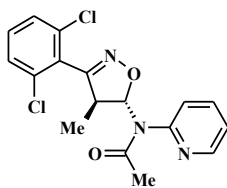
(J89)



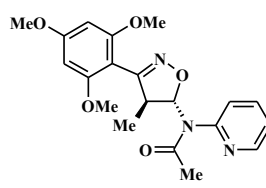
(J90)



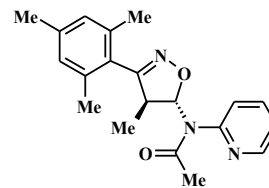
(J91)



(J93)

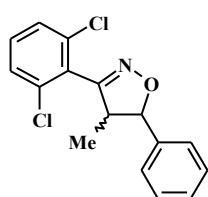


(J94)

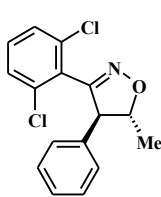


(J95)

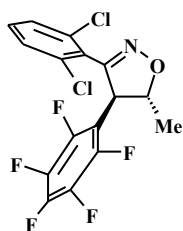
7. Otrzymano nieznanne jak dotąd trzy 5-*C*-podstawione izoksazoliny (**J96-J98**) oraz trzy 4-*C*-podstawione izoksazoliny (**J96-J98**) w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów *C*-(1-propenyowych). Powstałe produkty wydzielono chromatograficznie i scharakteryzowano: ^1H i ^{13}C NMR, IR, HRMS oraz dla ciał stałych określono temperaturę topnienia. Strukturę chemiczną *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J97**) potwierdzono również za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Poniżej zaprezentowano struktury otrzymanych 5-*C*- oraz 4-*C*-podstawionych izoksazolin.



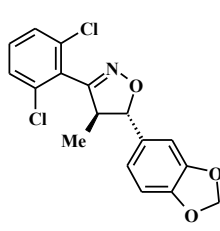
(J96)



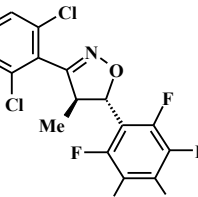
(J97)



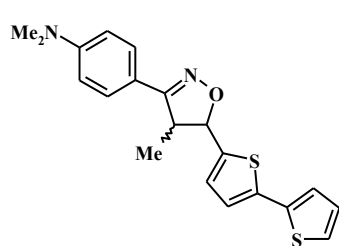
(J97)



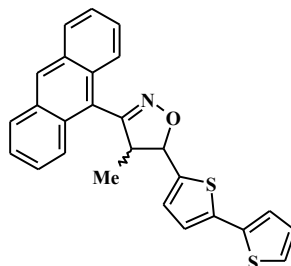
(J98)



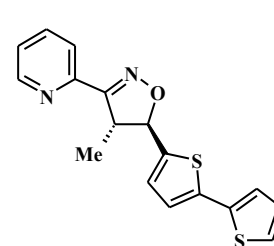
8. Opracowano metodę syntezy oraz wydzielania nowej grupy 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J99-J101**) z motywem 2,2'-bitiofen-5-ylowym, które uzyskano w wyniku cykloaddycji tlenków nitryli do 5-(1-propenylo)-2,2'-bitofenu (**J48**). Dipolarofil uzyskano na drodze izomeryzacji 5-allilo-2,2'-bitofenu (**J29**) wobec $[\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$. Izoksazoliny te scharakteryzowano za pomocą spektroskopii ^1H i ^{13}C NMR oraz IR, a także spektrometrii mas (HRMS). Struktury izoksazolin z motywem bitiofenowym przedstawiono poniżej.



(J99)



(J100)



(J101)

9. Wykazano, że reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej aromatycznych tlenków podstawionych benzonitryli (generowanych *in situ*) do eteru (*E* + *Z*)-fenylo-*o*-(1-propenylo-*o*) (**J34**) zachodzą przeważnie w sposób regioselektywny, otrzymywane są (*cis* + *trans*)-3-arylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J57-J65**, **J67**, **J68**, **J70**). Jednakże w przypadku cykloaddycji tlenków 4-*N,N*-dimetyloaminobenzonitrylu oraz antracen-9-ylokarbonitrylu do eteru (*E* + *Z*)-fenylo-*o*-(1-propenylo-*o*) (**J34**), uzyskiwane są dwa regioizomery, czyli (*cis* + *trans*)-3-arylo-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny oraz (*cis* + *trans*)-3-arylo-4-fenoksy-5-metyloizoksazoliny (**J66** i **J69**). W każdej z reakcji konwersja eteru (*E* + *Z*)-fenylo-*o*-(1-propenylo-*o*) nie przekraczała 60%. Nie można na podstawie porównania stosunku izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* (oraz 4-*O-trans*/4-*O-cis*) produktów reakcji ze stosunkiem izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofila wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących mechanizmu reakcji cykloaddycji, czy jest uzgodniony czy dwuetapowy.

10. Wykazano, że reakcje cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków nitryli (2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J20**) oraz 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J21**)) do eterów (*E* + *Z*)-1-propenylo-*o* (**J34-J42**) są w pełni regioselektywne, otrzymano jedynie 5-*O*-podstawione izoksazoliny (**J71-J83**). Dla większości z przeprowadzonych reakcji stosunek izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofilów był zbliżony lub zgodny ze stosunkiem izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* dla 5-*O*-podstawionych izoksazolin (**J71**, **J72**, **J74**, **J76** i **J78-J83**), co postuluje uzgodniony, jednoetapowy mechanizm reakcji. Jednak dla trzech izoksazolin (**J73**, **J75** i **J77**) stosunek izomerów 5-*O-trans*/5-*O-cis* był zdecydowanie odmienny od stosunku izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofilii, co sugerowałoby nieuzgodniony, dwuetapowy mechanizm reakcji cykloaddycji (z rotacją wokół utworzonego wcześniej wiązania węgiel-węgiel). Nie można również wykluczyć, że jedno z wiązań węgiel-węgiel zostaje utworzone szybciej niż drugie wiązanie, ale nie na tyle szybko, aby reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej zachodziła według mechanizmu dwuetapowego (nieuzgodnionego).

11. Wykazano, że reakcje cykloaddycji trwałych aromatycznych tlenków (tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**), tlenku 2,4,6-trimetylobenzonitrylu (**J20**) oraz tlenku 2,4,6-trimetoksybenzonitrylu (**J21**)) do *N*-(1-propenylo)amidów nie zachodzą w sposób regioselektywny, otrzymywano oprócz 5-*N*-podstawionych izoksazolin (**J84-J95**), także 4-*N*-podstawione izoksazoliny (**J85**, **J89** i **J92**). Reakcje te charakteryzowały się wysoką stereoselektywnością, uzyskiwano *trans*-5-*N*-podstawione (oraz *trans*-4-*N*-podstawione)

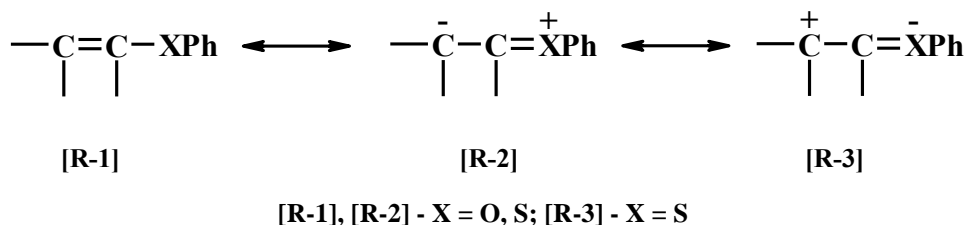
izoksazoliny. Wyjątek stanowią dwa związki (**J84** i **J92**), które otrzymano jako mieszaninę izomerów, odpowiednio: 5-*N-cis* i 5-*N-trans* oraz 4-*N-cis* i 4-*N-trans*. Można postulować uzgodniony mechanizm dla większości z przeprowadzonych reakcji cykloaddycji, ponieważ z układów *N*-(1-propenylowych) o konfiguracji *E* lub będących mieszaniną izomerów konfiguracyjnych z wyraźną przewagą izomeru *E* otrzymywano *trans*-5-*N*-podstawione i *trans*-4-*N*-podstawione izoksazoliny (**J85-J91** i **J93-J95**). W przypadku dwóch izoksazolin (**J84** i **J92**) uzyskano mieszaninę dwóch (lub czterech) izomerów wychodząc z dipolarofili o konfiguracji *E* lub mieszaniny izomerów konfiguracyjnych z wyraźną przewagą izomeru *E*. Może to sugerować dwuetapowy mechanizm reakcji cykloaddycji, z rotacją wokół wcześniej utworzonego wiązania węgiel-węgiel. Jednak również w tym wypadku nie można wykluczyć, że jedno z wiązań węgiel-węgiel zostaje utworzone szybciej niż drugie wiązanie w stanie przejściowym, ale nie na tyle szybko, aby reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej zachodziła według mechanizmu dwuetapowego.

12. Wykazano, że reakcje cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do układów *C*-(1-propenylowych) (**J49-J51**) nie są regioselektywne, otrzymywano zarówno 5-*C*-podstawione jak również 4-*C*-podstawione izoksazoliny (**J96-J98**). Stosując dipolarofile o konfiguracji *E* lub będących mieszaniną izomerów konfiguracyjnych z wyraźną przewagą izomeru *E* jako produkty uzyskiwano głównie *trans*-5-*C*-podstawione oraz *trans*-4-*C*-podstawione izoksazoliny. Może to świadczyć o uzgodnionym mechanizmie cykloaddycji 1,3-dipolarnej i o jej wysokiej stereoselektywności.

13. Wykazano, że reakcje cykloaddycji aromatycznych tlenków nitryli (generowanych *in situ*) do 5-(1-propenilo)-2,2'-bitofenu (**J48**) zachodzą w sposób regioselektywny, otrzymywano wyłącznie 3-arylo-5-(2,2'-bitiofen-5-ylo)-4-metyloizoksazoliny (**J99-J101**), jako mieszaniny dwóch izomerów konfiguracyjnych *cis* oraz *trans*, z wyraźną przewagą izomeru *trans*. Zatem reakcje te charakteryzują się wysoką stereoselektywnością. Jednak ze względu na niską konwersję dipolarofila – 5-(1-propenilo)-2,2'-bitofenu (**J48**) (nie przekraczała 40%) nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących mechanizmu reakcji cykloaddycji, czy jest jednoetapowa, uzgodniona, czy może dwuetapowa.

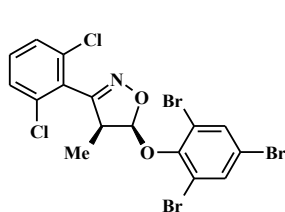
14. Potwierdzono, że reakcja cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego) nie zachodzi w sposób regioselektywny, jako produkty otrzymuje się (*cis* + *trans*)-5-*S*-podstawione oraz (*cis* + *trans*)-4-*S*-podstawione izoksazoliny. Zaobserwowany brak regioselektywności cykloaddycji jest wynikiem znacznego udziału

struktury rezonansowej [R-3] w hybrydzie rezonansowej fragmentu C=C-S sulfidu (*E* + *Z*)-fenylo-(1-propenylowego), w której podstawnik SPh staje się akceptorem elektronów wiązania π ze względu na udział pustych orbitali d atomu siarki w delokalizacji [353].



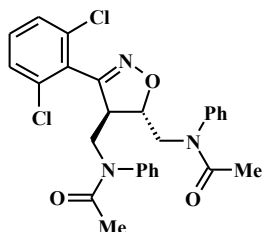
Ze względu na taki rozkład gęstości elektronowej w układzie -C=C-S, reakcja cykloaddycji dipolarnej nie jest regioselektywna, otrzymuje się (*cis* + *trans*)-4-*S*-podstawione izoksazoliny obok (*cis* + *trans*)-5-*S*-podstawionych. Natomiast rozkład gęstości elektronowej w układach *O*-1-(propenylowych) opisują struktury rezonansowe [R-1] i [R-2], jednak z dużą przewagą struktury [R-2], co w konsekwencji tłumaczy regioselektywne otrzymywanie jedynie 5-*O*-podstawionych izoksazolin. W przypadku układów *O*-1-(propenylowych) decydująca jest przewaga struktury [R-2], ponieważ atom tlenu nie ma pustych orbitali d - struktura [R-3] nie może więc wystąpić.

15. Opracowano procedurę syntezy i wydzielania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin, otrzymanych w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej tlenku 2,6-dichlorobeznonitrylu (**J19**) do zatłoczonych sterycznie dipolarofilii (o ogólnym wzorze QCH=CHCH₃, QCH₂CH=CHCH₂Q, QCH=CHCH₂CH₂Q) w warunkach wysokiego ciśnienia - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa. Udowodniono, że zastosowanie wysokiego ciśnienia pozwala skrócić czas reakcji oraz zwiększyć wydajność cykloadduktów (izoksazolin). Wynika to z silnie ujemnej objętości aktywacji dla reakcji cykloaddycji [3 + 2] [356, 357]. Wykazano brak wpływu wysokiego ciśnienia na regio- oraz stereoselektywność reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej, ponieważ uzyskano identyczne wyniki jak w reakcjach prowadzonych w warunkach ciśnienia (normalnego oraz równowagowego). Struktury izoksazolin otrzymanych metodą wysokociśnieniową wraz z wydajnością uzyskaną w warunkach wysokiego ciśnienia oraz równowagowego (w nawiasie) zaprezentowano poniżej.



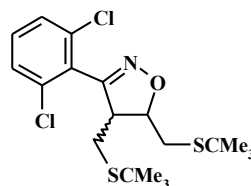
(J79)

W = 67% (27%)



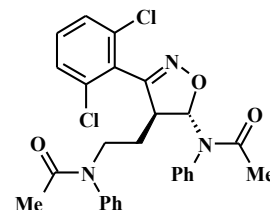
(J103)

W = 83% (31%)



(J107)

W = 75% (37%)

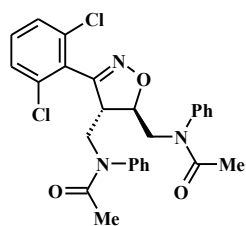


(J116)

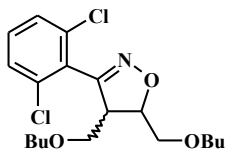
W = 72% (22%)

Procedura otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin w warunkach wysokiego ciśnienia rzędu - 1,2 ($\pm 0,2$) GPa opisano w patencie na wynalazek pt.: „Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin” o nr 232036 [381].

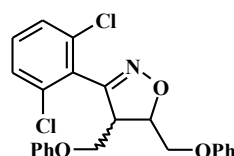
16. Otrzymano trzynaście nowych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J103-J115**) w reakcji cykloaddycji 1,3-dipolarnej trwałych tlenków benzonitryli (**J19-J21**) do (Z)-1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu oraz (E + Z)-1,4-dipodstawionych pochodnych but-2-enu. Dipolarofile, związki typu (E + Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q uzyskano w reakcji homometatezy związków allilowych (typu QCH₂CH=CH₂), natomiast (Z)-QCH₂CH=CHCH₂Q otrzymano w reakcji alkilowania oraz acylowania. Powstałe izoksazoliny wydzielono chromatograficznie, a następnie scharakteryzowano metodami spektroskopowymi (¹H i ¹³C NMR, IR oraz HRMS), dla ciał stałych wyznaczono temperaturę topnienia. Dodatkowo strukturę chemiczną *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(fenoksymetylo)-izoksazoliny (**J105**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**), *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenyl)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J109**), *cis*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J112**) oraz *cis*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazoliny (**J115**) potwierdzono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktury otrzymanych pochodnych przedstawiono poniżej.



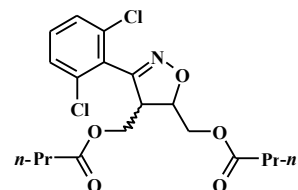
(J103)



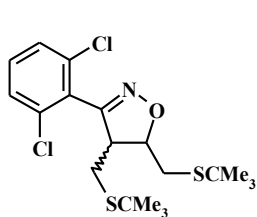
(J104, J111)



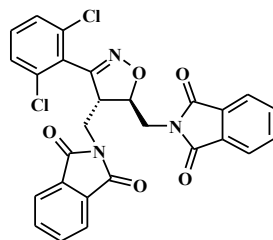
(J105, J112)



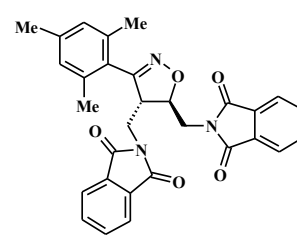
(J106, J114)



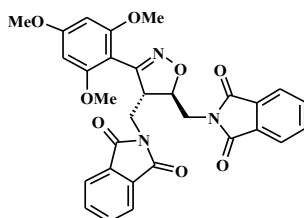
(J107)



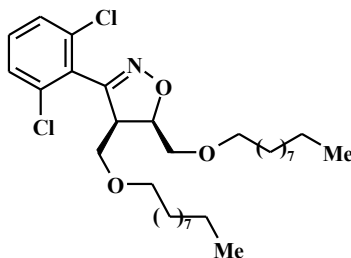
(J108)



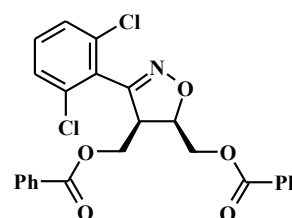
(J109)



(J110)



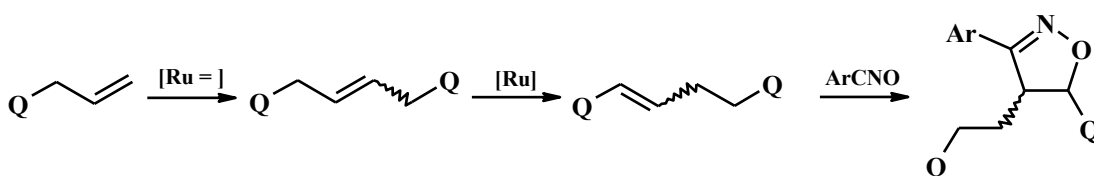
(J113)



(J115)

Procedurę otrzymywania *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**) szczegółowo opisano w patencie na wynalazek pt.: „Izoksazolina 3,4,5-tripodstawiona oraz sposób jej otrzymywania” o nr 224382 [380]. Także sposób otrzymywania (*cis* + *trans*)-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*tert*-butylosulfidometylo)izoksazoliny (**J107**) omówiono w patencie na wynalazek pt.: „Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin” o nr 232036 [381].

17. Opracowano metodykę otrzymywania siedmiu nowych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J116-J122**) stosując kaskadę reakcji: homometateza - izomeryzacja - cykloaddycja 1,3-dipolarna, co przedstawiono poniżej.

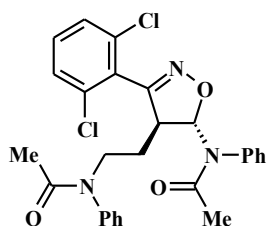


[Ru=] = katalizator Hoveydy-Grubbsa II generaciji, [Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃]

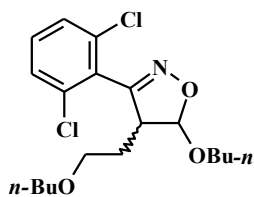
Q = PhN(COMe), *n*-BuO, PhO, *n*-C₁₀H₂₁

Ponadto, opracowano procedury ich chromatograficznego wydzielania a otrzymane, czyste związki scharakteryzowano za pomocą ^1H i ^{13}C NMR, IR oraz spektrometrii mas (HRMS), a dla ciał stałych wyznaczono temperaturę topnienia. Strukturę dwóch związków: *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioxol-5-ylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**) oraz *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**) potwierdzono za pomocą

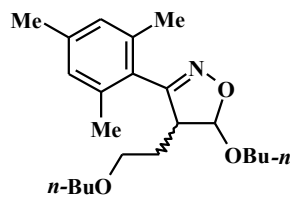
rentgenowskiej analizy strukturalnej. Poniżej zaprezentowano struktury otrzymanych izoksazolin.



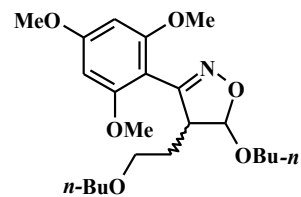
(J116)



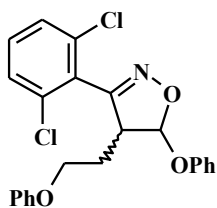
(J117)



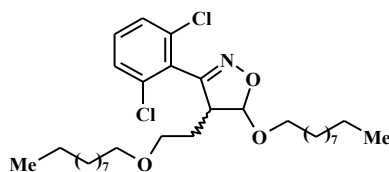
(J118)



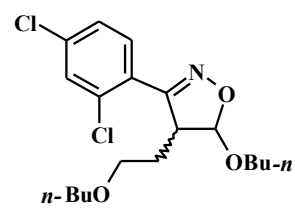
(J119)



(J120)



(J121)

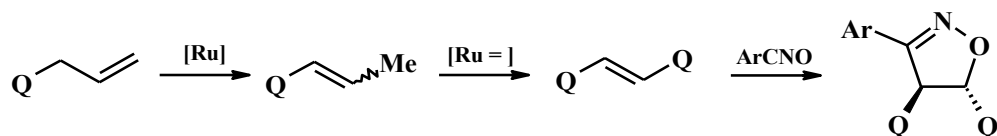


(J122)

Opisany powyżej sposób otrzymywania izoksazolin jest przedmiotem patentu na wynalazek, pt. „Izoksazoliny tripodstawione w pozycjach 3, 4 i 5 oraz sposób ich otrzymywania” o nr 224381 [385].

18. Wykazano, że reakcje cykloaddycji aromatycznych tlenków nitryli do 1,4-dipodstawionych pochodnych but-1-enu (o ogólnym wzorze $QCH=CHCH_2CH_2Q$, gdzie $Q = PhN(COMe)$ (J53), $n-BuO$ (J54), PhO (J55), $n-C_{10}H_{21}O$ (J56)) zachodzą w sposób regioselektywny, otrzymywane są wyłącznie 3,4,5-tripodstawione izoksazoliny, z grupą funkcyjną Q zlokalizowaną w pozycji 5 pierścienia izoksazolinowego. Dla większości uzyskanych cykloadduktów (J116, J118-J121) stosunek izomerów *trans/cis* był zbliżony bądź zgodny ze stosunkiem izomerów konfiguracyjnych *E/Z* dipolarofila ($QCH=CHCH_2CH_2Q$, gdzie $Q = PhN(COMe)$ (J53), $n-BuO$ (J54), PhO (J55), $n-C_{10}H_{21}O$ (J56)), co może świadczyć o uzgodnionym charakterze reakcji cykloaddycji.

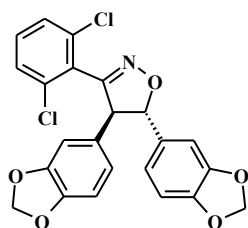
19. Opracowano strategię syntezy pięciu nowych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J123-J127**) *via* kaskada reakcji: izomeryzacja - homometateza - cykloaddycja 1,3-dipolarna, co przedstawiono poniżej.



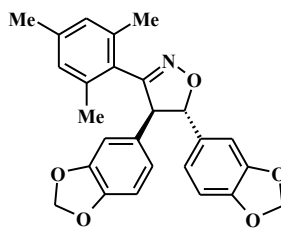
[Ru] = [RuClH(CO)(PPh₃)₃], [Ru=] = katalizator Hoveydy-Grubbsa II generacji

Q = 3,4-metylenodioksybenzen, Ph

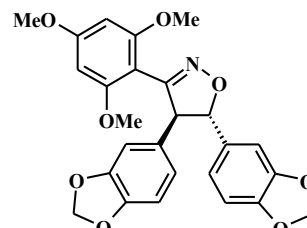
Otrzymane związki scharakteryzowano za pomocą ¹H i ¹³C NMR, IR oraz spektrometrii mas (HRMS), a dla ciał stałych wyznaczono temperaturę topnienia. Dodatkowo strukturę chemiczną *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-ylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**) oraz *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**) potwierdzono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Struktury otrzymanych izoksazolin pokazano poniżej.



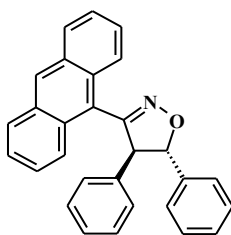
(J123)



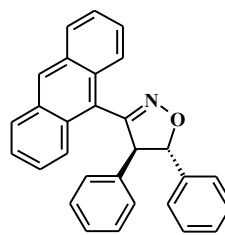
(J124)



(J125)



(J126)



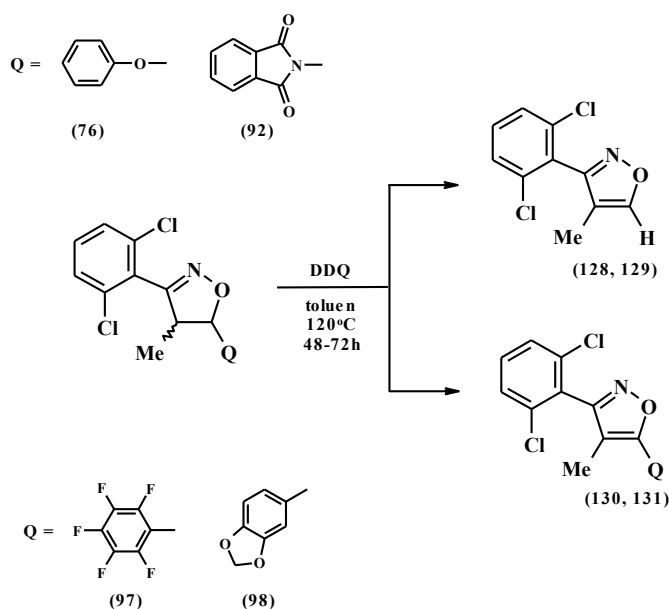
(J127)

Opracowany sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin opisany jest w patencie na wynalazek pt., „Izoksazoliny trójpodstawione oraz sposób ich otrzymywania” o nr 224926 [392].

20. Wykazano, że reakcje cykloaddycji aromatycznych tlenków nitryli do 1,2-dipodstawionych pochodnych etenu (o ogólnym wzorze QCH=CHQ, gdzie Q = 3,4-metylenodioksybenzen, Ph) prowadzą do otrzymania *trans*-3,4,5-tripodstawionych izoksazolin (**J123-J128**). Zastosowanie symetrycznych dipolarofili (QCH=CHQ) w tych

reakcjach pozwoliło na uniknięcie problemu dotyczącego regioselektywności uzyskanych cykloadduktów. We wszystkich przeprowadzonych reakcjach dipolarofile miały konfigurację *E* co skutkowało uzyskiwaniem *trans*-cykloadduktów. Sugeruje to wyraźnie, że cykloaddycja zachodzi w sposób jednoetapowy, uzgodniony.

21. Wykazano, że w reakcji aromatyzacji układu modelowego – (*cis*+*trans*)-3-(2,6-dichlorofenyl)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**), tylko przy zastosowaniu DDQ (w toluenie), spośród kilkunastu przetestowanych układów odwodorniających, było możliwe osiągnięcie 94% konwersji, a następnie wydzielenie produktu reakcji z 86% wydajnością. Wykazano, że w reakcji aromatyzacji 5-*O*- (**J76**) oraz 5-*N*-podstawionej izoksazoliny (**J98**) nie można otrzymać odpowiedniego 5-*O*- oraz 5-*N*-podstawionego izoksazolu, tylko 3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metyloizoksazol (**J128**, **J129**). Natomiast w wyniku odwodornienia 5-*C*-podstawionych izoksazolin (**J97** i **J98**) z powodzeniem uzyskuje się 5-*C*-podstawione izoksazole (**J130** i **J131**). Wykazano, że gdy grupa funkcyjna Q jest połączona z atomem węgla C5 pierścienia izoksazolinowego poprzez heteroatom (O lub N) (izoksazoliny - (**J76**) i (**J92**)), wiązanie C-heteroatom ulega rozerwaniu, dochodzi do utraty Q, zaś gdy połączona jest poprzez atom węgla (izoksazoliny - (**J97**) i (**J98**)) to jest zachowana w produkcie, co zobrazowano na zamieszczonym poniżej schemacie.



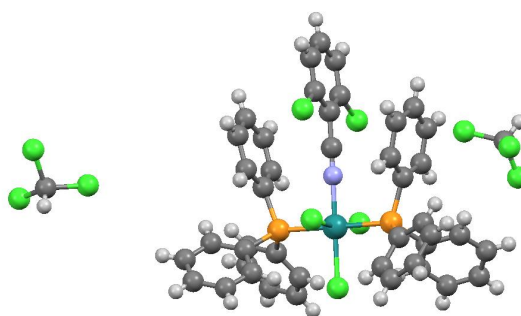
22. Wykazano, że (*cis* + *trans*)-5-butoksy-4-(2-butoksyetylo)-3-(2,6-dichlorofenyl)-izoksazoliny (**J117**) charakteryzowały się wysoką aktywnością przeciwgrzybiczą wobec większości badanych szczepów patogennych grzybów. Szczególnie w przypadku grzybów

Aspergillus fumigatus, obserwowana aktywność była zdecydowanie wyższa od związku referencyjnego – flukonazolu.

23. Wykazano, że (*cis* + *trans*)-5-butoksy-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metyloizoksazolina (**J71**), 5-butoksymetylo-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (**J71a**) oraz *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-decyloksy-4-decyloksyetyloizoksazolina (**J121a**) wykazują wyższą bądź na podobnym poziomie aktywności przeciwbakteryjną jak związki referencyjne – cyprofloksacyna, izoniazyd oraz pirazynamid.

24. Potwierdzono, że dla 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin otrzymanych w niniejszej pracy, wartość stałej sprzężenia (J_H , Hz) na widmach ^1H NMR, pochodzącej od protonu przy węglu C5 (bądź od protonu przy węglu C4) pierścienia izoksazolinowego była niższa dla izomeru *trans* niż dla izomeru *cis*. Zależność tę potwierdzają, także otrzymane struktury krystalograficzne dla wybranych 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin.

25. Wydzielono kompleks rutenu(III) – $[\text{RuCl}_3((\text{PPh}_3)_2(\text{DCIBN}))]$ (**J19b**) obok izoksazoliny (**J76**) z mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej po reakcji cykloaddycji tlenku 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19**) do eteru (*E* + *Z*)-fenylo-*N*-(1-propenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J34**). Strukturę tego kompleksu potwierdzono za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej. $[\text{RuCl}_3((\text{PPh}_3)_2(\text{DCIBN}))]$ (**J19b**) powstał prawdopodobnie w wyniku głębokiej reorganizacji strefy koordynacyjnej prekursora – $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, w reakcji prowadzonej w obecności tlenu, anionów chlorkowych oraz liganda – 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**, DCIBN).



(**J19b**)

26. Strukturę chemiczną osiemnastu związków, tj.: 2,6-dichlorobenzonitrylu (**J19a**), kompleksu rutenu(III) – $[\text{RuCl}_3((\text{PPh}_3)_2(\text{DCIBN}))]$ (**J19b**), (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (**J30**), *trans*-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (**J77**), *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (**J76**), *trans*-3-(2,6-

dichlorofenylo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny (**J92**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenylo)-*N*-acetamido)izoksazoliny (**J86**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazoliny (**J97**), 3,4-bis(pirydyn-2-ylo)furoksanu (**J101a**), 3,4-bis(2,6-dichlorofenylo)furoksanu (**J103c**), *E*-1,4-bis(*N*-ftalimido)-but-2-enu (**J108ab**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J105**), *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J108**), *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4,5-bis(*N*-metyloftalimido)izoksazoliny (**J109**), *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (**J112**), *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazoliny (**J115**), *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-ylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazoliny (**J123**) oraz *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (**J127**) potwierdzono za pomocą techniki rentgenowskiej analizy strukturalnej. Pomiary krystalograficzne otrzymanych kryształów zostały wykonane przez prof. dr hab. Jana Grzegorza Małeckiego.

6. Dorobek naukowy

Publikacje:

1. S. Krompiec, R. Penczek, P. Bujak, E. Kubik, **J. Malarz**, M. Penkala, M. Krompiec, H. Maciejewski, *A new method for the synthesis of mixed orthoesters from O-allyl acetals*, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1193-1195.
2. P. Bujak, S. Krompiec, **J. Malarz**, M. Krompiec, M. Filapek, W. Danikiewicz, M. Kania, K. Gębarowska, I. Grudzka, *Synthesis of 5-aminoisoxazolines from N-allyl compounds and nitrile oxides via tandem isomerization-1,3-dipolar cycloaddition*, **Tetrahedron** 2010, 66, 5972-5981.
3. S. Krompiec, P. Bujak, **J. Malarz**, M. Krompiec, Ł. Skórka, T. Pluta, W. Danikiewicz, M. Kania, J. Kusz, *An isomerization - 1,3-dipolar cycloaddition tandem reaction towards the synthesis of 3-aryl-4-methyl-5-O-substituted isoxazolines from O-allyl compounds*, *Tetrahedron* 2012, 68, 6018-6031.
4. S. Krompiec, **J. Malarz**, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, J.G. Małecki, M. Penkala, M. Filapek, R. Musioł, J. Jampilek, M. Vejsová, J. Polański, M. Paluch, S. Pawlus, W. Danikiewicz, M. Kania, B. Marcol, *New strategy for the synthesis of 3,4,5-trisubstituted isoxazolines from allyl compounds*, *Curr. Org. Chem.* 2014, 18 (17), 2280-2296.
5. S. Krompiec, M. Filapek, I. Grudzka-Flak, A. Słodek, S. Kula, J.G. Małecki, **J. Malarz**, G. Szafraniec-Gorol, M. Penkala, E. Schab-Balcerzak, M. Paluch, M. Mierzwa, M. Matussek, A. Szlapa, M. Pajak, D. Blach, B. Marcol, W. Danikiewicz, B. Boharewicz, A. Iwan, *Multifaceted strategy for the synthesis of diverse 2,2'-bithiophene derivatives*, *Molecules* 2015, 20 (3), 4565-4593.
6. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, *Zastosowanie związków renu w katalizie*, *Rudy i Metale* 2016, R. 61, nr 10, s. 421-428.
7. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, *Zastosowanie związków renu w katalizie*, publikacja w materiałach konferencyjnych – IV Międzynarodowa Konferencja Metale Towarzyszące w Przemysle Metali Nieżelaznych, Wrocław, 2016, 7, 11.
8. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, D. Kopyto, **J. Malarz**, M. Ciszewski, A. Chmielarz, *Rozwój światowych technologii odzysku renu*, *Rudy i Metale* 2016, R. 61, nr 10, s. 429-434.

9. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, D. Kopyto, **J. Malarz**, M. Ciszewski, A. Chmielarz, *Rozwój światowych technologii odzysku renu*, publikacja w materiałach konferencyjnych - IV Międzynarodowa Konferencja Metale Towarzyszące w Przemysle Metali Nieżelaznych, Wrocław, 2016, 5, 9.
10. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, **J. Malarz**, M. Drzazga, *Method of Preparation for High-Purity Nanocrystalline Anhydrous Cesium Perrhenate*. Metals 2017, 7 (3).
11. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, D. Kopyto, J. Piątek, M. Drzazga, P. Kowalik, K. Zemlak, B. Kula, Rhenium(VII) Compounds as Inorganic Precursors for the Synthesis of Organic Reaction Catalysts. Molecules 2019, 24, 1451.
12. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, D. Kopyto, M. Ciszewski, **J. Malarz**, M. Drzazga, P. Kowalik, J. Piątek, *Rhenium recovery from recycling-based*, Volume 1, EMC 2019, GDMB, Optimum utilization of resources and recycling for a sustainable solution. ISBN 978-3-940276-87-2, 327-340.
13. **J. Malarz**, G. Benke, A. Chmielarz, Ł. Kortyka, K. Goc, K. Bugła, K. Leszczyńska-Sejda, *Leaching of cobalt from Cu-Fe-Pb-Co alloy*, EMC 2021 – przyjęta do druku.
14. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, D. Kopyto, A. Chmielarz, A. Wrona, **J. Malarz**, M. Drzazga, M. Ciszewski, P. Kowalik, K. Goc, K. Bugła, T. Grabowski, A. Domagała, J. Deryło, F. Pająk, A. Skoczylas, J. Śmieszek, *Development of Rhenium Technologies in Poland*, EMC 2021 – przyjęta do druku.

Patenty:

1. S. Krompiec, **J. Malarz**, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, M. Filapek, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *Izoksazoliny trójpodstawione oraz sposób ich otrzymywania*, **Nr patentu 224926**.
2. S. Krompiec, **J. Malarz**, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, M. Filapek, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *Izoksazoliny tripodstawione w pozycjach 3,4 i 5 oraz sposób ich otrzymywania*, **Nr patentu 224381**.

3. S. Krompiec, **J. Malarz**, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, M. Filapek, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, *Izoksazolina 3,4,5-tripodstawiona oraz sposób jej otrzymywania*, **Nr patentu 224382**.
4. S. Krompiec, **J. Malarz**, M. Filapek, M. Paluch, S. Pawlus, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, B. Marcol, M. Penkala, S. Kula, *Sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin*, **Nr patentu 232036**.
5. S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, P. Obrat, **J. Malarz**, M. Penkala, G. Szafraniec, K. Zemlak, J. Jezierski, *Sposób otrzymywanie związków 1-propenylowych*, **Nr patentu 223450**.
6. S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, P. Obrat, **J. Malarz**, A. Szłapa, *Sposób otrzymywanie związków 1-propenylowych*, **Nr patentu 223440**.
7. S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, P. Obrat, **J. Malarz**, N. Kuźnik, *Sposób otrzymywanie związków 1-propenylowych*, **Nr patentu 223430**.
8. S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, P. Obrat, J. Malarz, A. Szłapa, *Sposób otrzymywania związków 1-propenylowych*, zgłoszenie patentowe, **Nr patentu 223420**.
9. G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, S. Krompiec, A. Szłapa, S. Kula, M. Matussek, **J. Malarz**, M. Ciszewski, G. Machelska, K. Witman, P. Żak, C. Pietraszuk, *Sposób odzysku palladu z przepracowanych katalizatorów*, **Nr patentu 230186**.
10. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, S. Krompiec, S. Kula, A. Szłapa-Kula, *Sposób wytwarzania bezwodnego renianu(VII) miedzi (II)*, **Nr patentu 228989**.
11. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, S. Krompiec, A. Słodek, M. Matussek, *Sposób wytwarzania bezwodnego renianu(VII) cezu*, **Nr patentu 228988**.
12. G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, D. Zych, M. Matussek, A. Szłapa-Kula, S. Kula, C. Pietraszuk, P. Żak, *Sposób otrzymywania renianu(VII) tetraaminapalladu(II)*, **Nr patentu 228987**.

13. G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, M. Penkala, M. Pająk, B. Marcol, C. Pietraszuk, P. Żak, *Sposób otrzymywania renianu(VII) tetraaminaplatyny(II)*, **Nr patentu 228986**.

14. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, S. Krompiec, A. Słodek, G. Szafraniec-Gorol, *Sposób wytwarzania bezwodnego renianu(VII) glinu*, **Nr patentu 228985**.

15. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, S. Krompiec, D. Zych, M. Filapek, *Sposób wytwarzania bezwodnego renianu(VII) chromu (III)*, **Nr patentu 228983**.

16. K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, M. Ciszewski, M. Drzazga, G. Machelska, K. Witman, S. Krompiec, M. Matussek, A. Słodek, *Sposób wytwarzania bezwodnego renianu(VII) rubidu*, **Nr patentu 228982**.

17. B. Marcol, D. Zych, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, S. Krompiec, *Jednoetapowy sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin*, **Nr patentu 236066**.

18. D. Zych, S. Krompiec, A. Kurpanik, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, *Nowe pochodne 4-alkoksy-2-bromopirydyny i sposób ich otrzymywania*, **Nr patentu 235529**.

19. D. Zych, S. Krompiec, A. Kurpanik, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, **J. Malarz**, *Nowe pochodne 4-alkoksy-2-bromopirydyny i sposób ich otrzymywania*, **Nr patentu 235530**.

Zgłoszenia patentowe:

1. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, G. Machelska, K. Witman, *Sposób otrzymywania wysokiej czystości renianu (VII) tetraaminamiedzi (II)*, **Nr zgłoszenia P.429540 (5.04.2019)**.

Konferencje i postery:

1. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, J. Jampílek, M. Vejsová, P. Bujak, R. Musioł, J. Polański, *Metateza i izomeryzacja związków allilowych w syntezie izoksazolin*, 55 Zjazd PTChem i SITPChem, Białystok, 16-21 września 2012, komunikat.

2. F. Stanek, **J. Malarz**, S. Krompiec, *Związki allilowe w syntezie izoksazolin*, I Ogólnopolska konferencja pt. „Pomiędzy naukami – zjazd fizyków i chemików”, Chorzów, 5 październik 2012, poster.
3. J. Żukowicz, **J. Malarz**, S. Krompiec, J. Jampilek, M. Vejsová, *Synteza nowych biologicznie aktywnych izoksazolin*, I Ogólnopolska konferencja pt. „Pomiędzy naukami – zjazd fizyków i chemików”, Chorzów, 5 październik 2012, poster.
4. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, *Synthesis of new trisubstituted isoxazolines*, “From molecule to material. Chemistry for the future”, Przesieka, **27-31 maja 2013**, poster + 3 min. oral. Konferencja międzynarodowa.
5. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, *Synteza 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin*, 56 Zjazd PTChem i SITPChem, Siedlce, **16-20 września 2013**, komunikat.
6. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, M. Penkala, *Novel isoxazolines obtained via 1,3-dipolar cycloaddition*, XVI International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, Łódź, **15 listopad 2013**, poster.
7. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, *Związki allilowe w syntezie nowych tripodstawionych izoksazolin*, II Ogólnopolska konferencja pt. „Pomiędzy naukami – zjazd fizyków i chemików”, Chorzów, 27 września 2013, komunikat.
8. **J. Malarz**, S. Krompiec, C. Pietraszuk, J. Jampilek, M. Vejsová, *Synteza tripodstawionych izoksazolin oraz ich właściwości biologiczne*, 57 Zjazd PTChem i SITPChem Częstochowa, 14-18 września 2014, poster.
9. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, IV International Conference By-Product Metals in Non-Ferrous Metals, Wrocław, czerwiec 2016, Zastosowanie związków renu w katalizie - wygłoszony referat. Konferencja międzynarodowa.
10. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, *Re₂O₇/Al₂O₃ - właściwości fizykochemiczne oraz aktywność katalityczna*, V Ogólnopolska konferencja pt. „Pomiędzy naukami – zjazd fizyków i chemików”, Chorzów, 16 września 2016, poster.
11. **J. Malarz**, G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, K. Goc, K. Bugła, Badania możliwości ługowania kobaltu z polimetalicznych granulatów stopu Cu-Fe-Pb-Co, XIII

Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL 2021 „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”, 25-28 marca 2021 r., odbyła się w trybie on-line - komunikat

12. **J. Malarz**, G. Benke, Ł. Kortyka, K. Leszczyńska-Sejda, M. Drzazga, M. Ciszewski, 199 Kwartalna Konferencja Naukowo-Techniczna SITMN, Jubileusz 65-lecia Huty Miedzi "Legnica", Karpacz, maj 2019, *Badania możliwości wydzielania kobaltu ze stopu Cu-Fe-Pb-Co* - poster

Współautor 15 posterów oraz komunikatów - konferencje krajowe oraz międzynarodowe.

Staż naukowo-badawcze:

- | | |
|-------------------------|---|
| 1.04.2012 – 30.06.2012 | Instytut Metali Nieżelaznych, ul. Sowińskiego 5, 44-100 Gliwice, Zakład Hydrometalurgii, staż naukowy w ramach Projektu TWING |
| 26.06.2013 – 06.07.2013 | Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Zakład Chemii Metalooorganicznej, staż naukowy w ramach Projektu TWING |

Studia podyplomowe i kursy:

- | | |
|-------------|---|
| 2009 – 2011 | Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii, Praktyczny kurs nowoczesnych metod analizy instrumentalnej |
| 2010 – 2012 | Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii Kwalifikacyjne podyplomowe studia pedagogiczne przygotowujące do nauczania przedmiotu chemia |

Prace badawczo-rozwojowe:

1. **J. Malarz**, G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, K. Goc, K. Bugla, Ł. Kortyka, *Badania możliwości wydzielania kobaltu ze stopu Cu-Fe-Pb-Co*, ST29/2019/G, **2019-2020**.
2. **J. Malarz**, K. Leszczyńska-Sejda, G. Benke, M. Ciszewski, M. Drzazga, K. Jaworek, Opracowanie procedury oraz przygotowanie stanowiska do prowadzenia testów katalitycznych. Sprawozdanie IMN, **2017**, nr 7588/17.

Współautor 8 prac badawczo-rozwojowych.

Projekty krajowe:

1. **Program Inteligentny Rozwój, Konkurs "Projekty aplikacyjne 7", NanoRen, Innowacyjna technologia wytwarzania nanokomponentów Re z odpadów pochodzących z recyklingu**, POIR.04.01.04-00-0008/20, **2020-2023**. W projekcie Główny Specjalista etapu – Kierownik etapu.

2. **Projekt 1.1.2 – Demonstrator, Weryfikacja w oparciu o linię pilotażową nowej technologii ZGH Bolesław do elektrowydzielania cynku wysokiej czystości celem zwiększenia udziału surowców wtórnych w procesie produkcji cynku elektrolitycznego do poziomu stanowiącego przełom w branży** - projekt realizowany z firmą ZGH „Bolesław”, nr POIR.01.01.02-00-0159/16-00, na łączną kwotę ponad 97 mln PLN, BR/14/2017/G, **2017-2021** – IMN stanowi czołowego podwykonawcę wybranego na etapie składania wniosku. Wykonawca zadań w projekcie.

3. **Program Inteligentny Rozwój, CopperCynk, Innowacyjny odzysk cennych i krytycznych metali poprzez recykling odpadów powstających w hydrometalurgii cynku**, POIR.01.02.00-00-0090/19, **2020-2023**. Ł-IMN stanowi czołowego podwykonawcę wybranego na etapie składania wniosku. Wykonawca etapów w projekcie.

4. **Projekt Innowacyjny Recykling, InRen, Intensyfikacja odzysku renu i innych metali z odpadów złomów superstopów**, nr POIR.01.02.00-00-0075/17, BR/5/2018/G, **2018-2020**. Wykonawca zadań w projekcie.

5. **Projekt Innowacyjny Recykling, chromerec, Innowacyjna technologia odzysku chromu z materiałów odpadowych**, nr BR/14/2018/G, **2018-2020**. Wykonawca w projekcie.

6. **Projekt typu CuBR, ReCover, Warstwy i powłoki z udziałem renu, jego związków lub stopów ich właściwości, zastosowania oraz metody nanoszenia**, nr CuBR/II/4/NCBR/2015, **2015-2018**. Wykonawca etapu w projekcie.

7. **Programu Badań Stosowanych - ścieżka A, Organomet**, finansowany przez NCBR, *Innowacyjne materiały i nanomateriały z polskich źródeł renu i metali szlachetnych dla katalizy, farmacji i organicznej elektroniki*, nr PBS2/A5/40/2014. Wykonawca etapów w projekcie.

Projekty europejskie:

1. Projekt norweski, **Small Grant Scheme, RenMet**, *Innovative hydrometallurgical technologies for the production of rhenium compounds from recycled waste materials for catalysis, electromobility, aviation and defense industry*, NOR/SGS/RenMet/0049/2020, 2020-2022, Kierownik etapu w projekcie.
3. Projekt europejski, Horyzont 2020 - Spire, *Next generation urban mining - Automated disassembly, separation and recovery of valuable materials from electronic equipment*, **ADIR**, nr 11/PE/0727/15, **2015-2020**. Wykonawca etapów i zadań w projekcie.
4. Projekt europejski, Horyzont 2020, *Metal recovery from low grade ores and wastes plus*, **METGROW PLUS**, nr 11/PE/0002/16, **2016-2020**. Wykonawca w projekcie.
5. Projekt europejski, Horyzont 2020, **Biomore**, *Nowa koncepcja eksploatacji górniczej głębokich złóż z zastosowaniem biotechnologii w celu ekstrakcji metali (Mining of small and complex deposits and alternative mining.)* nr 542456, **2015-2018**. Wykonawca etapów w projekcie.
6. Projekt Polsko-Niemiecki, NOMECOR, Nowatorska hybrydowa metoda odzysku miedzi z odpadów flotacyjnych, **2016-2019**, 63/UZ/2016/G. Wykonawca w projekcie.
7. Projekt europejski, Horyzont 2020, *Integrated innovative metallurgical system to benefit efficiently polymetallic, complex and low grade ores and concentrates*, **INTMET**, nr 11/PE/1008/15, **2016-2019**. Wykonawca etapu w projekcie.

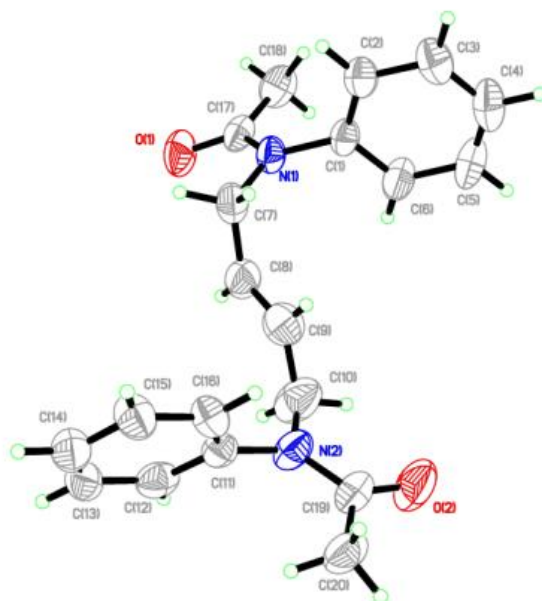
Prace zlecone z przemysłu:

1. G. Benke, J. Charasińska, K. Leszczyńska-Sejda, M. Ciszewski, M. Drzazga, **J. Malarz**, *Nadzór nad opracowaniem sposobów obniżenia poziomu talu w produktach renowych wytwarzanych w HML I KGHM METRACO* - praca zlecona przez KGHM Metraco S.A., WA/1/2019/G, **2019**.
2. M. Drzazga, A. Chmielarz, M. Ciszewski, **J. Malarz** i inni, Further pilot scale tests related to production of nickel(II) sulphate solution of the determined parameters. Kontynuacja testów w skali pilotowej związane z produkcją roztworu siarczanu(VI) niklu(II) o określonych parametrach, BR/18/2019/G, **2019**.

3. G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, M. Ciszewski, M. Drzazga, **J. Malarz** i inni, *Opracowanie technologii odzysku selenu ze ścieku przemysłowego kwaśnego - część II*, praca zlecona przez KGHM Polska Miedź S.A., BR/11/2018/G, **2018-2019**.
4. G. Benke, K. Leszczyńska-Sejda, J. Charasińska, T. Gorewoda, M. Ciszewski, **J. Malarz** i inni, *Opracowanie sposobów obniżania poziomu talu w produktach renowych wytwarzanych w HML i KGHM Metraco - II część*, praca zlecona przez KGHM Metraco i KGHM Polska Miedź Oddział w Legnicy, Nr 673/II/18, BR/18/2017/G, **2018**.

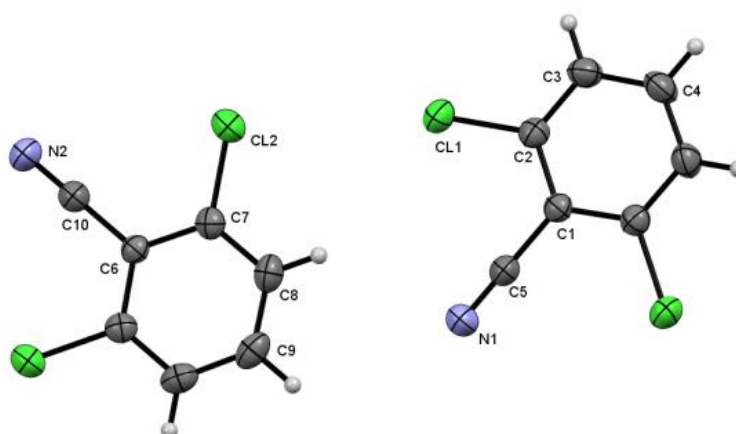
7. Supplement

ORTEP - struktury krystalograficznej (*E*)-1,4-bis(*N*-fenylo-*N*-acetamido)but-2-enu (J30)



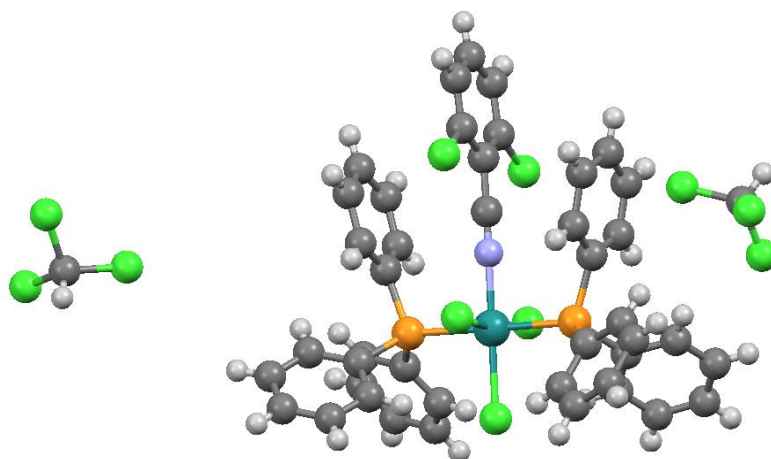
Formuła	C₂₀H₂₂N₂O
Masa	322.40
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>n</i>
a (Å)	13.3201(11)
b (Å)	10.4268(9)
c (Å)	13.6252(11)
α (°)	90
β (°)	106.416(9)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0514, wR₂ = 0.1263
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 949523

ORTEP - struktury krystalograficznej 2,6-dichlorobenzonitrylu (J19a)



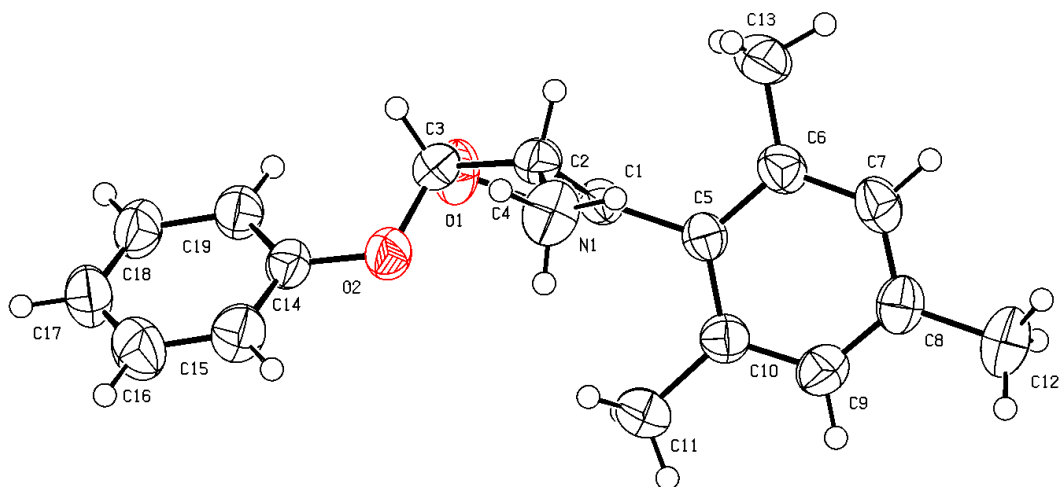
Formuła	C₇H₃Cl₂N
Masa	172.0
Układ krystalograficzny	Rombowy
Grupa przestrzenna	<i>I</i>2/m
a (Å)	3.9032 (5)
b (Å)	20.8882 (18)
c (Å)	17.7758 (15)
α (°)	90
β (°)	91.309 (10)
γ (°)	90
Z	8
Indeksy R	R₁ = 0.0427, wR₂ = 0.1206
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 931599

ORTEP - struktury krystalograficznej kompleksu rutenu (J19b)



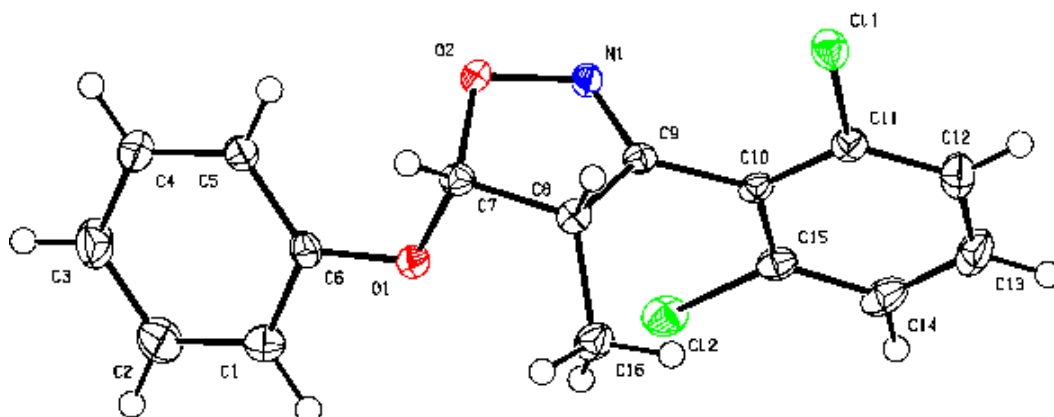
Formuła	C₄₄H₃₅Cl₁₁NOP₂Ru
Masa	1146.75
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2₁
a (Å)	11.9659 (10)
b (Å)	16.6780 (17)
c (Å)	12.4074 (9)
α (°)	90
β (°)	101.554 (8)
γ (°)	90
Z	2
Indeksy R	R₁ = 0.0489, wR₂ = 0.1255
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 2079356

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-5-fenoksy-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-5-metyloizoksazoliny (J77)



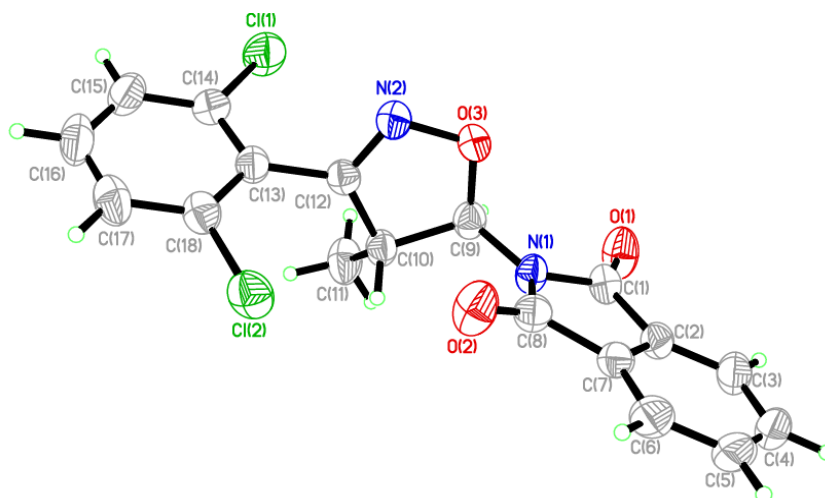
Formuła	C₁₉H₂₁NO₂
Masa	295.37
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>c</i>
a (Å)	10.2939(9)
b (Å)	10.744(1)
c (Å)	14.9224(10)
α (°)	90
β (°)	100.888(8)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0517, wR₂ = 0.1416
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 859132

ORTEP - struktury krystalograficznej *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-fenoksy-4-metyloizoksazoliny (J76)



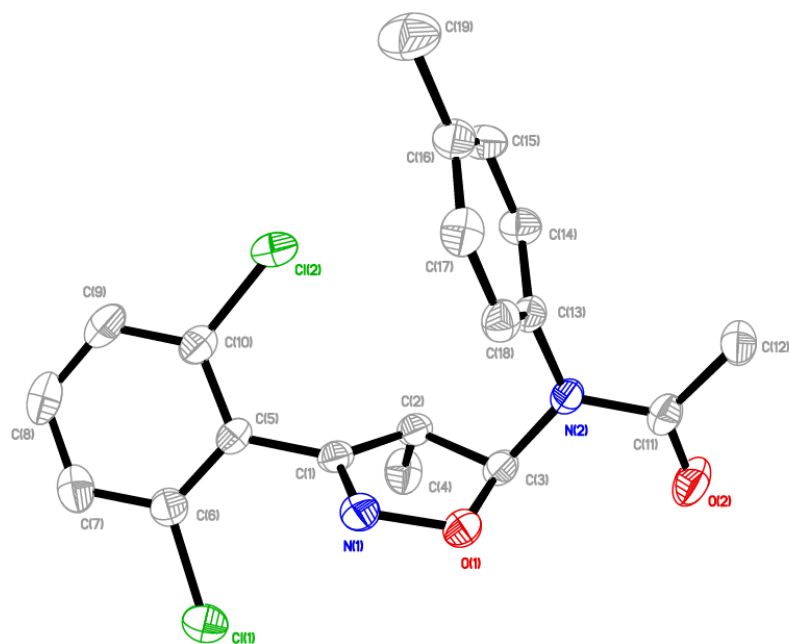
Formuła	C₁₆H₁₃Cl₂NO₂
Masa	322.17
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>c</i>
a (Å)	12.6896 (2)
b (Å)	12.9053 (2)
c (Å)	9.6837 (1)
α (°)	90
β (°)	107.628 (2)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0236, wR₂ = 0.0636
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 837926

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,6-dichlorofenilo)-5-(*N*-ftalimido)-4-metyloizoksazoliny (J92)



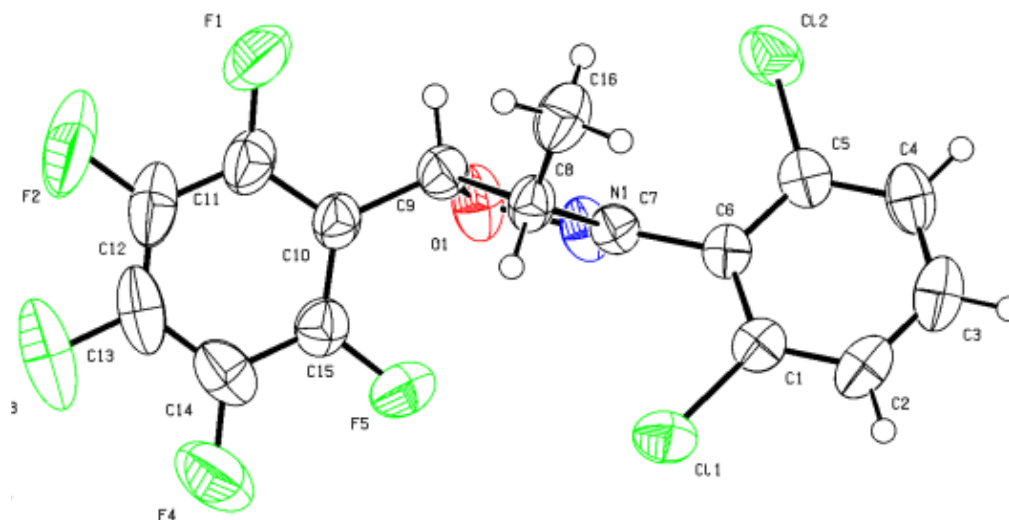
Formuła	C₁₈H₁₂Cl₂N₂O₃
Masa	375.21
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>n</i>
<i>a</i> (Å)	7.0685(14)
<i>b</i> (Å)	27.840(6)
<i>c</i> (Å)	8.4482(17)
<i>α</i> (°)	90
<i>β</i> (°)	99.97(3)
<i>γ</i> (°)	90
<i>Z</i>	4
Indeksy R	R₁ = 0.0372, wR₂ = 0.0918
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 1032488

ORTEP - struktura krystalograficzna *trans*-3-(2,6-dichlorofenyl)-4-metylo-5-(*N*-(4-metylofenyl)-*N*-acetamido)izoksazoliny (J86)



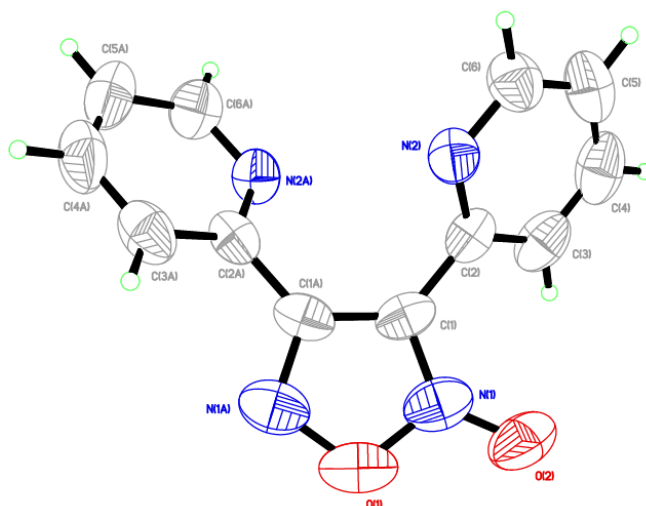
Formuła	C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂
Masa	377.25
Układ krystalograficzny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>-1
a (Å)	8.9017(6)
b (Å)	9.6530(5)
c (Å)	11.8753(7)
α (°)	89.756(5)
β (°)	69.671(6)
γ (°)	74.573(5)
Z	2
Indeksy R	R₁ = 0.0459, wR₂ = 0.1226
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 959730

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-5-(pentafluorofenylo)-4-metyloizoksazoliny (J97)



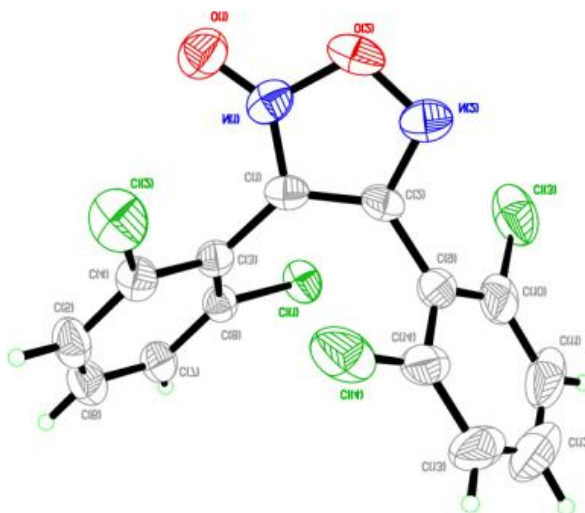
Formuła	C₁₆H₈Cl₂F₅NO
Masa	396.13
Układ krystalograficzny	rombowy
Grupa przestrzenna	<i>P</i> bca
a (Å)	10.4139(12)
b (Å)	11.1939(13)
c (Å)	27.083(3)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	8
Indeksy R	R₁ = 0.0391, wR₂ = 0.0986
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 1032487

ORTEP - struktury krystalograficznej 3,4-bis(pirydyn-2-ylo)furoksanu (J101a)



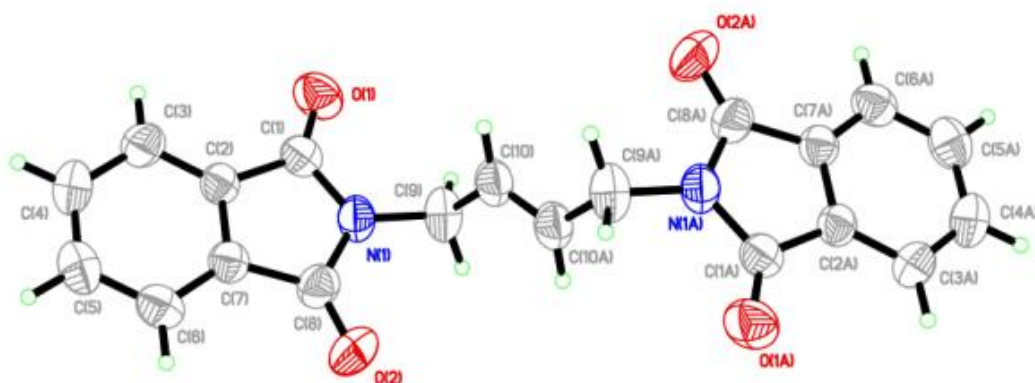
Formuła	C₁₂H₈N₄O₂
Masa	240.22
Układ krystalograficzny	Rombowy
Grupa przestrzenna	<i>Fdd2</i>
a (Å)	21.6726(17)
b (Å)	12.9433(11)
c (Å)	8.0819(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	8
Indeksy R	R₁ = 0.0313, wR₂ = 0.0679
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 973854

ORTEP - struktury krystalograficznej 3,4-bis(2,6-dichlorofenylo)furoksanu (J103c)



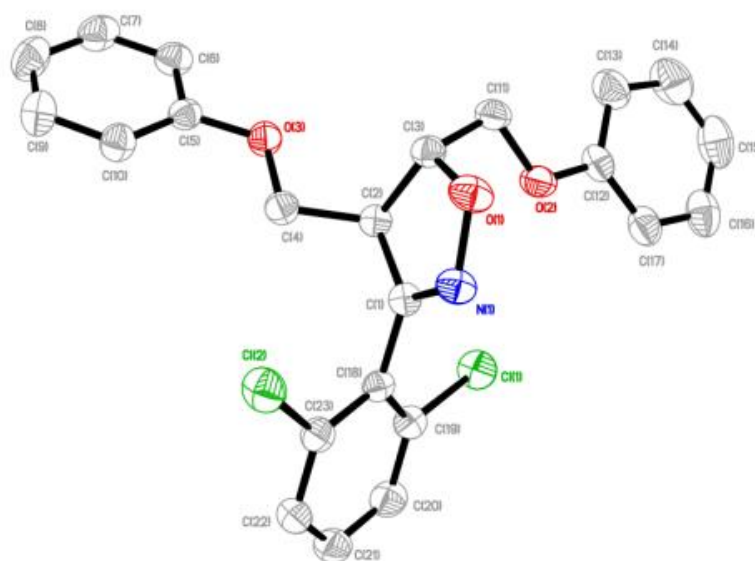
Formuła	C₁₄H₆Cl₄N₂O₂
Masa	376.01
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>n</i>
a (Å)	8.3747(6)
b (Å)	18.2952(16)
c (Å)	9.8105(11)
α (°)	90
β (°)	91.274(8)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0673, wR₂ = 0.1481
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 953541

ORTEP - struktury krystalograficznej (E)-1,4-bis-(N-ftalimido)but-2-enu (J108ab)



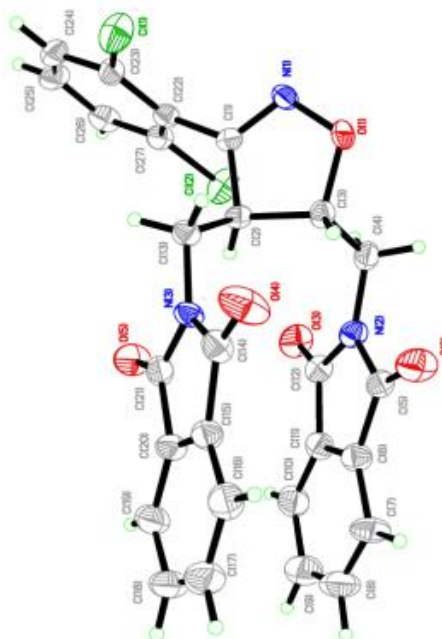
Formuła	C₂₀H₁₄N₂O₄
Masa	346.33
Układ krystalograficzny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>-1
a (Å)	7.2576(7)
b (Å)	7.8650(7)
c (Å)	8.1395(7)
α (°)	78.963(7)
β (°)	65.269(9)
γ (°)	81.380(8)
Z	1
Indeksy R	R₁ = 0.0525, wR₂ = 0.1358
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 938523

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis-(fenoksymetylo)izoksazoliny (J105)



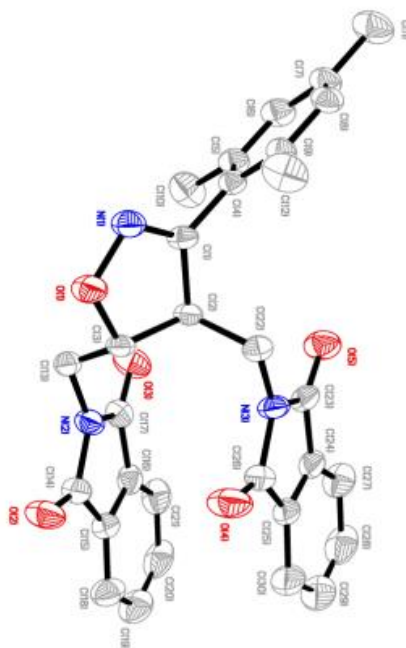
Formuła	C₂₃H₁₉Cl₂NO₃
Masa	428.29
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>c</i>
a (Å)	12.4450(7)
b (Å)	17.4438(8)
c (Å)	10.4273(6)
α (°)	90
β (°)	113.306(7)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0353, wR₂ = 0.0810
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 959731

**ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis-
[(*N*-ftalimido)metylo]izoksazoliny (J108)**



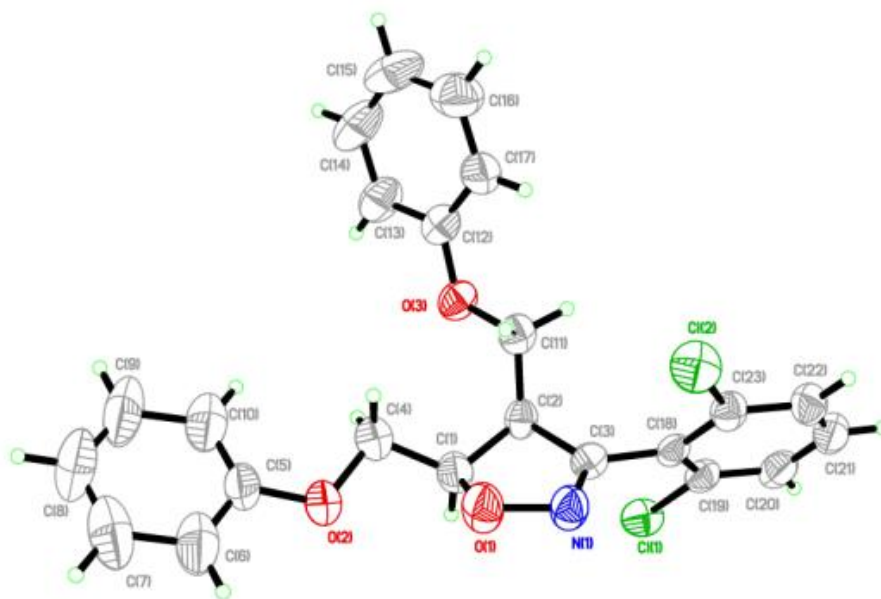
Formuła	C₂₇H₁₇Cl₂N₃O₅
Masa	534.34
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>-1
a (Å)	7.7402(8)
b (Å)	12.5893(9)
c (Å)	12.6847(16)
α (°)	97.035(8)
β (°)	100.586(10)
γ (°)	96.744(8)
Z	2
Indeksy R	R₁ = 0.0433, wR₂ = 0.0961
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 944029

**ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(2,4,6-trimetylofenylo)-4,5-bis-
[(*N*-ftalimido)metylo]izoksazoliny (J109)**



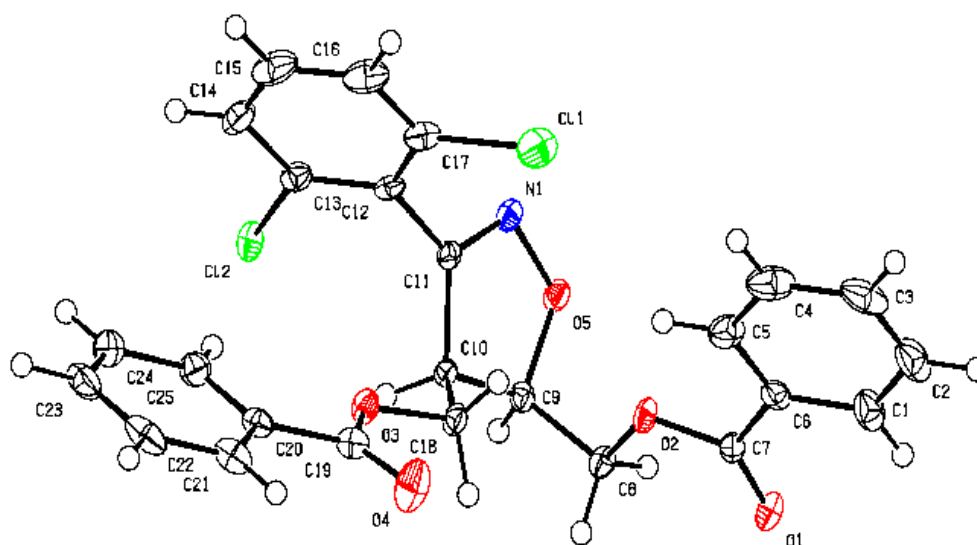
Formuła	C₃₀H₂₅N₃O₅
Masa	507.53
Układ krystalograficzny	Jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>2₁/<i>n</i>
a (Å)	13.805(3)
b (Å)	14.3383(19)
c (Å)	14.405(3)
α (°)	90
β (°)	116.94(2)
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0483, wR₂ = 0.0981
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 961909

ORTEP - struktury krystalograficznej *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(fenoksymetylo)izoksazoliny (J112)



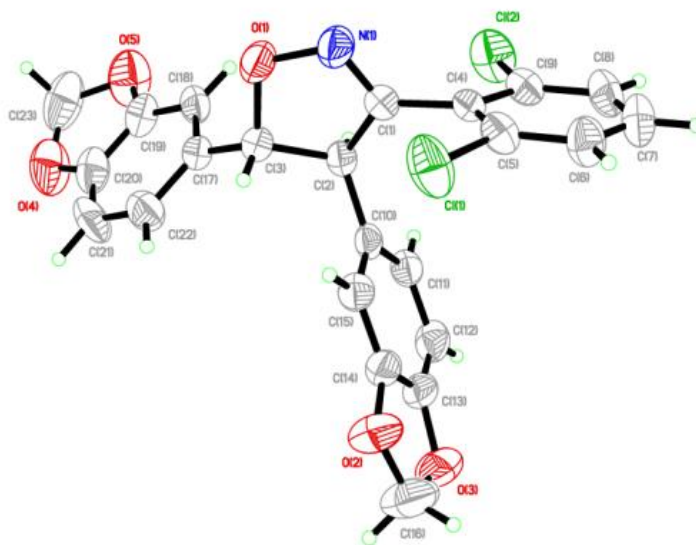
Formuła	C₂₃H₁₉Cl₂NO₃
Masa	428.29
Układ krystalograficzny	Rombowy
Grupa przestrzenna	<i>Pca</i>2₁
a (Å)	10.0774(14)
b (Å)	19.107(3)
c (Å)	10.9364(18)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0494, wR₂ = 0.1150
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 961908

ORTEP - struktury krystalograficznej *cis*-3-(2,6-dichlorofenylo)-4,5-bis(benzoesanometylo)izoksazoliny (J115)



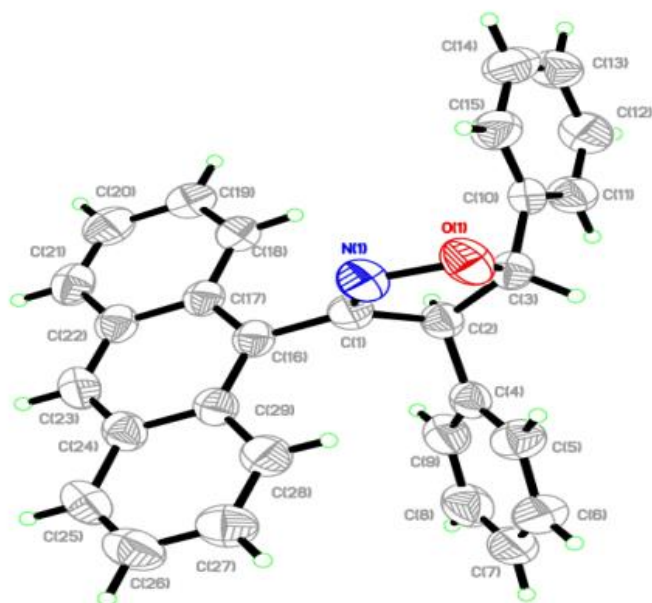
Formuła	C₂₅H₁₉Cl₂NO₅
Masa	484.31
Układ krystalograficzny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>-1
a (Å)	8.6453(2)
b (Å)	11.0061(2)
c (Å)	12.1751(3)
α (°)	81.620(2)
β (°)	83.168(2)
γ (°)	83.992(2)
Z	2
Indeksy R	R₁ = 0.0267, wR₂ = 0.066
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 973502

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-4,5-bis(1,3-benzodioksol-5-ylo)-3-(2,6-dichlorofenylo)izoksazolina (J123)



Formuła	C₂₃H₁₅Cl₂NO₅
Masa	456.26
Układ krystalograficzny	Rombowy
Grupa przestrzenna	<i>Pna</i>2₁
a (Å)	11.5276(6)
b (Å)	11.0693(6)
c (Å)	15.8299(7)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	4
Indeksy R	R₁ = 0.0509, wR₂ = 0.0716
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 914594

ORTEP - struktury krystalograficznej *trans*-3-(antracen-9-ylo)-4,5-di(fenylo)izoksazoliny (J127)



Formuła	C₂₉H₂₁NO
Masa	399.47
Układ krystalograficzny	Trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i>-1
a (Å)	9.6853(9)
b (Å)	10.8503(10)
c (Å)	11.6176(10)
α (°)	67.268(8)
β (°)	82.409(7)
γ (°)	67.675(8)
Z	2
Indeksy R	R₁ = 0.0467, wR₂ = 0.1193
Numer w Bazie Krystalograficznej	CCDC 932436

8. Literatura

- [1] K. V. Gothelf, K.A. Jørgensen, Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions, *Chem. Rev.* 98 (1998) 863–910.
- [2] E.A. Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, New York: Wiley, New York, 1984.
- [3] T.H.E. Chemistry, O.F. Heterocyclic, Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA.
- [4] S. Kobayashi, K. Anker, J. Eds, Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Wiley, 2001.
- [5] R. Jasiński, Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji: aspekty mechanistyczne i zastosowanie w syntezie organicznej, Radom, 2015.
- [6] M.S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: An update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis, *Tetrahedron* 72 (2016) 1603–1644.
- [7] M. Breugst, H. Reissig, The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Angew. Chemie Int. Ed.* 59 (2020) 12293–12307.
- [8] J. Plumet, 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides under “Non-Conventional” Conditions: Green Solvents, Irradiation, and Continuous Flow, *Chempluschem* 85 (2020) 2252–2271.
- [9] M. Ríos-Gutiérrez, L.R. Domingo, Unravelling the Mysteries of the [3+2] Cycloaddition Reactions, *European J. Org. Chem.* 2019 (2019) 267–282.
- [10] R. Jasiński, E. Dresler, On the Question of Zwitterionic Intermediates in the [3+2] Cycloaddition Reactions: A Critical Review, *Organics*. 1 (2020) 49–69.
- [11] A. Cabrera-Espinoza, B. Insuasty, A. Ortiz, Synthesis, the electronic properties and efficient photoinduced electron transfer of new pyrrolidine[60]fullerene- and isoxazoline[60]fullerene-BODIPY dyads: Nitrile oxide cycloaddition under mild conditions using PIFA, *New J. Chem.* 41 (2017) 9061–9069.

- [12] K. Calderon-Cerquera, A. Parra, D. Madrid-Úsuga, A. Cabrera-Espinoza, C.A. Melo-Luna, J.H. Reina, B. Insuasty, A. Ortiz, Synthesis, characterization and photophysics of novel BODIPY linked to dumbbell systems based on Fullerene[60]pyrrolidine and Fullerene[60]isoxazoline, *Dye Pigm.* 184 (2021) 108752.
- [13] A. Cabrera-espinoza, B. Insuasty, A. Ortiz, Novel BODIPY-C60 derivatives with tuned photophysical and electron-acceptor properties: Isoxazolino [60] fullerene and pyrrolidino [60] fullerene, *J. Lumin.* 194 (2018) 729–738.
- [14] H. Uceta, M. Vizuite, J.R. Carrillo, M. Barrejón, J.L.G. Fierro, M.P. Prieto, F. Langa, Cycloaddition of Nitrile Oxides to Graphene: a Theoretical and Experimental Approach, *Chem. - A Eur. J.* 25 (2019) 14644–14650.
- [15] R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future, *Angew. Chemie Int. Ed. English* 2 (1963) 565–598.
- [16] R. Huisgen, Concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 403–419.
- [17] R.A. Firestone, On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2285–2290.
- [18] R.A. Firestone, Applications of the Linnett electronic theory to organic chemistry. Part III. Linnett structures for 1,3-dipoles and for the diradical intermediates in 1,3-dipolar cycloadditions, *J. Chem. Soc. A Inorganic, Phys. Theor.* 37 (1970) 1570.
- [19] R.A. Firestone, Orientation in 1,3-Dipolar Cycloadditions According to the Diradical Mechanism. Partial Formal Charges in the Linnett Structures of the Diradical Intermediates, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2181–2191.
- [20] R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: interception of intermediate, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4085–4087.
- [21] R. Huisgen, G. Mloston, E. Langhals, The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: non-stereospecificity, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6401–6402.
- [22] H. Brederick, K. Hafner, The Nitrile Oxides, 1971.

- [23] H. Feuer, K. Torssell, Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis, 2008.
- [24] S. Roscales, J. Plumet, Metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides, *Org. Biomol. Chem.* 16 (2018) 8446–8461.
- [25] K. Livingstone, G. Little, C. Jamieson, Recent Advances in the Generation of Nitrilium Betaine 1,3-Dipoles, *Synthesis* 53 (2021) A–M.
- [26] J. Kiegiel, M. Popławska, J. Jóźwik, M. Kosior, J. Jurczak, New method of *in situ* generation of nitrile oxides by MnO₂ oxidation of aldoximes, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 5605–5608.
- [27] S. Bhosale, S. Kurhade, U.V. Prasad, V.P. Palle, D. Bhuniya, Efficient synthesis of isoxazoles and isoxazolines from aldoximes using Magtrieve™ (CrO₂), *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 3948–3951.
- [28] C. Grundmann, J.M. Dean, Nitrile Oxides. V. Stable Aromatic Nitrile Oxides 1,2, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2809–2812.
- [29] A.M. Jawalekar, E. Reubsaet, F.P.J.T. Rutjes, F.L. van Delft, Synthesis of isoxazoles by hypervalent iodine-induced cycloaddition of nitrile oxides to alkynes, *Chem. Commun.* 47 (2011) 3198.
- [30] T. Balalas, C. Peperidou, D.J. Hadjipavlou-Litina, K.E. Litinas, Phenyliodine(III) Bis(trifluoroacetate) Mediated Synthesis of 6-Piperidinylpurine Homo-*N*-nucleosides Modified with Isoxazolines or Isoxazoles, *Synth.* 48 (2016) 281–292.
- [31] S.Y. Kotian, P.M. Abishad, K. Byrappa, K.M.L. Rai, Potassium iodate (KIO₃) as a novel reagent for the synthesis of isoxazolines: evaluation of antimicrobial activity of the products, *J. Chem. Sci.* 131 (2019) 1–6.
- [32] A. Yoshimura, K.C. Nguyen, G.T. Rohde, P.S. Postnikov, M.S. Yusubov, V.V. Zhdankin, Hypervalent Iodine Reagent Mediated Oxidative Heterocyclization of Aldoximes with Heterocyclic Alkenes, *J. Org. Chem.* 82 (2017) 11742–11751.
- [33] T. Jen, B. a Mendelsohn, M. a Ciufolini, Oxidation of Oximes to nitrile oxides with hypervalent iodine reagents, *Org. Lett.* 11 (2009) 1539–1542.

- [34] A. Singhal, S.K.R. Parumala, A. Sharma, R.K. Peddinti, Hypervalent iodine mediated synthesis of di- and tri-substituted isoxazoles *via* [3+2] cycloaddition of nitrile oxides, *Tetrahedron Lett.* 57 (2016) 719–722.
- [35] M. Waheed, N. Ahmed, M.A. Alsharif, M.I. Alahmdi, S. Mukhtar, PhI(OAc)₂ - Mediated One-Pot Synthesis and their Antibacterial Activity of Flavone and Coumarin Based Isoxazoles Under Mild Reaction Conditions, *ChemistrySelect* 4 (2019) 1872–1878.
- [36] A. Yoshimura, A. Saito, M.S. Yusubov, V. V. Zhdankin, Synthesis of oxazoline and oxazole derivatives by hypervalent-iodine-mediated oxidative cycloaddition reactions, *Synth.* 52 (2020) 2299–2310.
- [37] K.-C. Liu, B.R. Shelton, R.K. Howe, A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (Nitrile Oxide Precursors), *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3916–3918.
- [38] G.A. Lee, A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles using Nitrile Betaines, *Synthesis* 1982 (1982) 508–509.
- [39] G. Zhao, L. Liang, C.H.E. Wen, R. Tong, *In Situ* Generation of Nitrile Oxides from NaCl–Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Org. Lett.* 21 (2019) 315–319.
- [40] K. Gutsmedl, D. Fazio, T. Carell, High-Density DNA Functionalization by a Combination of Cu-Catalyzed and Cu-Free Click Chemistry, *Chem. - A Eur. J.* 16 (2010) 6877–6883.
- [41] C. Grundmann, R. Richter, Nitrile oxides. X. Improved method for the prepared of nitrile oxides from aldoximes, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 476–478.
- [42] M. Shanmugasundaram, A. Senthilvelan, A.R. Kore, Highly regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of 3'-*O*-propargyl guanosine with nitrile oxide: An efficient method for the synthesis of guanosine containing isoxazole moiety, *Tetrahedron Lett.* 61 (2020) 152464.

- [43] G. Zhao, L. Liang, C.H.E. Wen, R. Tong, *In Situ* Generation of Nitrile Oxides from NaCl-Oxone Oxidation of Various Aldoximes and Their 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Org. Lett.* 21 (2019) 315–319.
- [44] T. Mukaiyama, T. Hoshino, The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates 1, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 5339–5342.
- [45] N. Umemoto, A. Imayoshi, K. Tsubaki, Nitrile oxide cycloaddition reactions of alkenes or alkynes and nitroalkanes substituted with *O*-alkyloxime groups convertible to various functional groups, *Tetrahedron Lett.* 61 (2020) 152213.
- [46] Z.-X. Yu, P. Caramella, K.N. Houk, Dimerizations of Nitrile Oxides to Furoxans Are Stepwise *via* Dinitrosoalkene Diradicals: A Density Functional Theory Study, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 15420–15425.
- [47] C. Grundmann, H.D. Frommelt, K. Flory, S.K. Datta, Nitrile oxides. XI. Dimerization of a sterically hindered nitrile oxide. Dimesitylfurazan oxide, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 1464–1466.
- [48] A. Quilico, Advances in nitrile oxides chemistry, *Experientia* 26 (1970) 1169–1183.
- [49] G. Barbaro, A. Battaglia, A. Dondoni, Kinetics and mechanism of dimerisation of benzonitrile *N*-oxides to furazan *N*-oxides, *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* 4 (1970) 588.
- [50] C. Grundmann, S.K. Datta, Nitrile oxides. XII. Cycloaliphatic and aliphatic stable nitrile oxides, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2016–2018.
- [51] C. Grundmann, H.-D. Frommelt, Nitrile Oxides. III. Reduction of Nitrile Oxides to Nitriles 1, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2077–2078.
- [52] P.V.-F. Paolo Grünanger, Chemistry of Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1999.
- [53] O.K. Drosik, J.W. Suwinski, The Formation of 2-Isoxazolines in the Reactions of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Hydroxylamine and its Derivatives-A Critical Review, *Curr. Org. Chem.* 22 (2018) 345–361.

- [54] S.S. Mochalov, R.A. Gazzaeva, Arylcyclopropanes in the Synthesis of Nitrogen- and Oxygen-containing Heterocycles. (Review), *Chem. Heterocycl. Compd.* 39 (2003) 975–988.
- [55] R.A. Gazzaeva, S.S. Mochalov, B.P. Archegov, N.S. Zefirov, Isoxazolines from Benzyl Cyclopropanes, *Chem. Heterocycl. Compd.* 41 (2005) 272–272.
- [56] S.S. Mochalov, A.N. Fedotov, E. V. Trofimova, R.A. Gazzaeva, N.S. Zefirov, Isomerization of 3-unsubstituted 4,5-dihydroisoxazoles over alumina. A new synthesis of β -hydroxy nitriles, *Russ. J. Org. Chem.* 52 (2016) 397–403.
- [57] R.A. Gazzaeva, E. V Trofimova, A.Z. Kadzhaeva, A.N. Fedotov, S.S. Mochalov, Benzyl-4,5-dihydroisoxazoles from benzylcyclo-propanes: regioselective insertion of an N=O fragment into the three-membered carbocycle of benzylcyclopropanes by the action of nitrous acid, *Chem. Heterocycl. Compd.* 48 (2012) 1220–1227.
- [58] J. Liao, L. Ouyang, Q. Jin, J. Zhang, R. Luo, Recent advances in the oxime-participating synthesis of isoxazolines, *Org. Biomol. Chem.* 18 (2020) 4709–4716.
- [59] N. Nishiwaki, Recent Advances in Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines, Nitrile Oxides, Diazoalkanes, and Carbonyl Ylides, in: *Methods Appl. Cycloaddit. React. Org. Synth.*, 2014: pp. 1–659.
- [60] L. Han, B. Zhang, M. Zhu, J. Yan, An environmentally benign synthesis of isoxazolines and isoxazoles mediated by potassium chloride in water, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 2308–2311.
- [61] G. Molteni, P. Del Buttero, Stable nitrile oxide dipolar cycloadditions in pure water, *Tetrahedron* 67 (2011) 7343–7347.
- [62] C. Kesornpun, T. Aree, C. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakoop, Water-Assisted Nitrile Oxide Cycloadditions: Synthesis of Isoxazoles and Stereoselective Syntheses of Isoxazolines and 1,2,4-Oxadiazoles, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 55 (2016) 3997–4001.
- [63] N. Kaur, Perspectives of ionic liquids applications for the synthesis of five- and six-membered O,N-heterocycles, *Synth. Commun.* 48 (2018) 473–495.

- [64] A. Saber, M. Driowya, S. Alaoui, H. Marzag, L. Demange, E. Álvarez, R. Benhida, K. Bougrin, Solvent-Free Regioselective Synthesis of Novel Isoxazoline and Pyrazoline *N*-Substituted Saccharin Derivatives Under Microwave Irradiation, *Chem. Heterocycl. Compd.* 52 (2016) 31–40.
- [65] A.N. Baumann, F. Reiners, T. Juli, D. Didier, Chemodivergent and Stereoselective Access to Fused Isoxazoline Azetidines and Thietanes through [3 + 2]-Cycloadditions, *Org. Lett.* 20 (2018) 6736–6740.
- [66] V.S. Dofe, A.P. Sarkate, S. V. Tiwari, D.K. Lokwani, K.S. Karnik, I.A. Kale, S. Dodamani, S.S. Jalalpure, P.V.L.S. Burra, Ultrasound assisted synthesis of tetrazole based pyrazolines and isoxazolines as potent anticancer agents *via* inhibition of tubulin polymerization, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 30 (2020) 127592.
- [67] H. Tachallait, M. Driowya, E. Álvarez, R. Benhida, K. Bougrin, Water Promoted One-pot Three-Step Synthesis of Novel *N*-Saccharin Isoxazolines/Isoxazoles Using KI/Oxone Under Ultrasonic Activation, *Curr. Org. Chem.* 23 (2019) 1270–1281.
- [68] F.Z. Thari, H. Tachallait, N.E. El Alaoui, A. Talha, S. Arshad, E. Álvarez, K. Karrouchi, K. Bougrin, Ultrasound-assisted one-pot green synthesis of new *N*-substituted-5-arylidene-thiazolidine-2,4-dione-isoxazoline derivatives using NaCl/Oxone/Na₃PO₄ in aqueous media, *Ultrason. Sonochem.* 68 (2020) 105222.
- [69] M. a. Weidner-Wells, S. a. Fraga-Spano, I.J. Turchi, Unusual Regioselectivity of the Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides and Tertiary Cinnamides and Crotonamides 1, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6319–6328.
- [70] A. Abdelli, H. Gharsa, M. Jmaï, A. Gaucher, M.L. Efrat, H. M'rabet, D. Prim, Versatile approach to densely substituted isoxazolines and pyrazolines: Focus on a quaternary carbon center as a constitutive feature, *Tetrahedron Lett.* 61 (2020) 14–17.
- [71] Z. Ou, Q. Huang, Y. Kou, F. Cheng, S.J. Kalita, Z. Zhao, Y. Huang, 1,3-Dipolar Cycloadditions of β -Fluoroalkyl Vinylsulfones and Nitrile Oxides for Fluoroalkylated Isoxazolines and Isoxazoles, *Asian J. Org. Chem.* 8 (2019) 2184–2187.
- [72] A. Sağırli, Y. Dürüst, Regioselective synthesis of some isoxazolines and isoxazolidines bearing caprolactam moiety, *Synth. Commun.* 48 (2018) 1413–1424.

- [73] H. Pellissier, Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions, *Tetrahedron* 63 (2007) 3235–3285.
- [74] N. Nishiwaki, Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2014.
- [75] T. Hashimoto, K. Maruoka, Recent Advances of Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions, *Chem. Rev.* 115 (2015) 5366–5412.
- [76] H. Pellissier, Enantioselective nickel-catalysed cycloaddition reactions, *Tetrahedron* 71 (2015) 8855–8869.
- [77] S. Kanemasa, M. Nishiuchi, E. Wada, Regiocontrol of nitrile oxide cycloadditions to allyl alcohols. Synthesis of 4-substituted and 4,4-disubstituted 5-hydroxymethyl-2-isoxazolines, *Tetrahedron Lett.* 33 (1992) 1357–1360.
- [78] S. Kanemasa, M. Nishiuchi, A. Kamimura, K. Hori, First Successful Metal Coordination Control in 1,3-Dipolar Cycloadditions. High-Rate Acceleration and Regio- and Stereocontrol of Nitrile Oxide Cycloadditions to the Magnesium Alkoxides of Allylic and Homoallylic Alcohols, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 2324–2339.
- [79] M.P. Sibi, K. Itoh, C.P. Jasperse, Chiral Lewis Acid Catalysis in Nitrile Oxide Cycloadditions, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 5366–5367.
- [80] M.P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C.P. Jasperse, Enantioselective Cycloadditions with α,β -Disubstituted Acrylimides, *Org. Lett.* 7 (2005) 2349–2352.
- [81] M. Shimizu, Y. Ukaji, K. Inomata, Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to an Achiral Allyl Alcohol Utilizing Diisopropyl Tartrate as a Chiral Auxiliary, *Chem. Lett.* 25 (1996) 455–456.
- [82] Y. Ukaji, K. Sada, K. Inomata, Enantioselective Synthesis of 2-Isxazolines via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide to Achiral Allyl Alcohol, *Chem. Lett.* 22 (1993) 1847–1850.
- [83] H. Suga, Y. Adachi, K. Fujimoto, Y. Furihata, T. Tsuchida, A. Kakehi, T. Baba, Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides Catalyzed by Chiral Binaphthyldiimine-Ni(II) Complexes, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 1099–1113.

- [84] X. Lian, S. Guo, G. Wang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, Asymmetric Synthesis of Spiro[isoxazolin-3,3'-oxindoles] *via* the Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides, *J. Org. Chem.* 79 (2014) 7703–7710.
- [85] S.L. Bartlett, Y. Sohtome, D. Hashizume, P.S. White, M. Sawamura, J.S. Johnson, M. Sodeoka, Catalytic Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of α -Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 8661–8666.
- [86] Y. Brinkmann, R.J. Madhushaw, R. Jazzar, G. Bernardinelli, E.P. Kündig, Chiral ruthenium Lewis acid-catalyzed nitrile oxide cycloadditions, *Tetrahedron* 63 (2007) 8413–8419.
- [87] H. Yamamoto, S. Hayashi, M. Kubo, M. Harada, M. Hasegawa, M. Noguchi, M. Sumimoto, K. Hori, Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Benzonitrile Oxide Mediated by a Chiral Lewis Acid, *European J. Org. Chem.* 2007 (2007) 2859–2864.
- [88] J.W. Bode, E.M. Carreira, Stereoselective Syntheses of Epothilones A and B *via* Directed Nitrile Oxide Cycloaddition 1, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 3611–3612.
- [89] J.W. Bode, E.M. Carreira, Stereoselective Syntheses of Epothilones A and B *via* Nitrile Oxide Cycloadditions and Related Studies, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 6410–6424.
- [90] V. Nair, T.D. Suja, Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses, *Tetrahedron* 63 (2007) 12247–12275.
- [91] A.J.M. Burrell, I. Coldham, Synthesis of Natural Products Using Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions, *Curr. Org. Synth.* 7 (2010) 312–331.
- [92] I.N.N. Namboothiri, A. Hassner, Stereoselective Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions, in: *Stereoselective Heterocycl. Synth. III*, 2001: pp. 1–49.
- [93] C.C. Browder, Recent Advances in Intramolecular Nitrile Oxide Cycloadditions in the Synthesis of 2-Isoxazolines, *Curr. Org. Synth.* 8 (2011) 628–644.
- [94] M. Yonekawa, Y. Koyama, S. Kuwata, T. Takata, Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile N -Oxide Accompanied by Dearomatization, *Org. Lett.* 14 (2012) 1164–1167.

- [95] M.J. Raihan, V. Kavala, C.-W. Kuo, B.R. Raju, C.-F. Yao, “On-water” synthesis of chromeno-isoxazoles mediated by [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene (HTIB), *Green Chem.* 12 (2010) 1090.
- [96] M. Bakthadoss, V. Vinayagam, A novel protocol for the facile construction of tetrahydroquinoline fused tricyclic frameworks via an intramolecular 1,3-dipolar nitrile oxide cycloaddition reaction, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 10007–10014.
- [97] J.L. Frie, C.S. Jeffrey, E.J. Sorensen, A hypervalent iodine-induced double annulation enables a concise synthesis of the pentacyclic core structure of the cortistatins, *Org. Lett.* 11 (2009) 5394–5397.
- [98] Y.-L. Li, M.-C. Liu, Y.-J. Meng, L. Xu, Two new entries to the ABF tricyclic ring system of 7,17-seco-type C19-diterpenoid alkaloids via free radical cyclization and [3+2] cycloaddition of nitrile oxide, *Tetrahedron* 72 (2016) 3171–3176.
- [99] X. Zhu, Y.-F. Wang, W. Ren, F.-L. Zhang, S. Chiba, TEMPO-Mediated Aliphatic C–H Oxidation with Oximes and Hydrazones, *Org. Lett.* 15 (2013) 3214–3217.
- [100] B. Han, X.-L. Yang, R. Fang, W. Yu, C. Wang, X.-Y. Duan, S. Liu, Oxime Radical Promoted Dioxygenation, Oxyamination, and Diamination of Alkenes: Synthesis of Isoxazoles and Cyclic Nitrones, *Angew. Chemie Int. Ed.* 51 (2012) 8816–8820.
- [101] F. Chen, X.L. Yang, Z.W. Wu, B. Han, Synthesis of Isoxazoline/Cyclic Nitron-Featured Methylenes Using Unsaturated Ketoximes: A Dual Role of TEMPO, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 3042–3050.
- [102] S. Yang, H. Li, P. Li, J. Yang, L. Wang, Room temperature iron(II)-catalyzed radical cyclization of unsaturated oximes with hypervalent iodine reagents, *Org. Biomol. Chem.* 18 (2020) 715–724.
- [103] M.D. Mosher, L.G. Emmerich, K.S. Frost, B. Anderson, Δ^2 -Isoxazoles from β,γ -unsaturated oximes, *J. Heterocycl. Chem.* 43 (2006) 535–539.
- [104] A.L. Norman, M.D. Mosher, Enantioselectivity in the synthesis of 3,5-disubstituted Δ^2 -isoxazoles, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 4153–4155.
- [105] J. Mikesell, M.D. Mosher, Palladium(0)-mediated cyclization-coupling of β,γ -unsaturated oximes and aryl iodides, *Tetrahedron Lett.* 57 (2016) 1011–1013.

- [106] S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles, β -Lactams, and γ -Amino Alcohols, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1961–1966.
- [107] I. Namboothiri, N. Rastogi, Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2008.
- [108] D. Jiang, Y. Chen, Reduction of Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Iron and Ammonium Chloride as Reducing Agent, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 9181–9183.
- [109] J.W. Bode, E.M. Carreira, A Mild and Chemoselective Method for the Reduction of Conjugated Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones, *Org. Lett.* 3 (2001) 1587–1590.
- [110] I. Karpavičiene, R. Lapinskaite, A. Brukštus, I. Čikotienė, Reductive Ring Cleavage of Nonconjugated Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Aluminum and Copper(II) Chloride, *Synlett* 23 (2012) 381–384.
- [111] J. Feng, T. Li, J. Zhang, P. Jiao, Application of chiral 2-isoxazoline for the synthesis of syn-1,3-diol analogs, *Beilstein J. Org. Chem.* 15 (2019) 1840–1847.
- [112] D. Jiang, Y. Chen, One-Pot Synthesis of Furans from Isoxazolines with Iron as Reducing Agent, *Lett. Org. Chem.* 7 (2010) 661–665.
- [113] A. Pohjakallio, P.M. Pihko, J. Liu, Base-Catalyzed Isomerization of 2-Isoxazolines Enables a Two-Step Enantioselective Synthesis of β -Hydroxynitriles from Enals, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 6712–6715.
- [114] P. Kamath, R. Viner, S. Smith, M. Lal, A Novel Route to 2-Arylquinolines: Reductive Cleavage of 2'-Nitroaryl- Δ^2 -isoxazolines, *Synlett* 28 (2017) 1341–1345.
- [115] G. Kumar, R. Shankar, 2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview, *ChemMedChem*. 16 (2021) 430–447.
- [116] P.J. O'Dwyer, M.T. Alonso, B. Leyland-Jones, Acivicin: a new glutamine antagonist in clinical trials, *J. Clin. Oncol.* 2 (1984) 1064–1071.
- [117] S. Mzengeza, R.A. Whitney, Asymmetric induction in nitron cycloadditions: a total synthesis of acivicin by double asymmetric induction, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4074–4081.

- [118] D.M. Vyas, Y. Chiang, T.W. Doyle, A short, efficient total synthesis of (\pm) acivicin and (\pm) bromo-acivicin, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 487–490.
- [119] A. Pinto, P. Conti, L. Tamborini, C. De Micheli, A novel simplified synthesis of acivicin, *Tetrahedron: Asymmetry* 20 (2009) 508–511.
- [120] R.H. Earhart, G.L. Neil, Acivicin in 1985, *Adv. Enzyme Regul.* 24 (1985) 179–205.
- [121] C.C. Adolphson, J.A. Ajani, J.R. Stroehlein, B. Barlogie, G.P. Bodey, J. Korinek, A.Y. Bedikian, Phase II Trial of Acivicin in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma, *Am. J. Clin. Oncol.* 9 (1986) 189–191.
- [122] I.N. Olver, M. Green, M.J. Millward, J.F. Bishop, Phase II study of acivicin in patients with recurrent high grade astrocytoma, *J. Clin. Neurosci.* 5 (1998) 46–48.
- [123] G. Falkson, A. Cnaan, I.W. Simson, Y. Dayal, H. Falkson, T.J. Smith, D.G. Haller, A Randomized Phase II Study of Acivicin and 4'Deoxydoxorubicin in Patients with Hepatocellular Carcinoma in an Eastern Cooperative Oncology Group Study, *Am. J. Clin. Oncol.* 13 (1990) 510–515.
- [124] J. Kreuzer, N.C. Bach, D. Forler, S. a. Sieber, Target discovery of acivicin in cancer cells elucidates its mechanism of growth inhibition, *Chem. Sci.* 6 (2015) 237–245.
- [125] P. Conti, G. Roda, H. Stabile, M.A. Vanoni, B. Curti, M. De Amici, Synthesis and biological evaluation of new amino acids structurally related to the antitumor agent acivicin, *Farm.* 58 (2003) 683–690.
- [126] M.P. Sadashiva, Basappa, S. NanjundaSwamy, F. Li, K.A. Manu, M. Sengottuvelan, D.S. Prasanna, N.C. Anilkumar, G. Sethi, K. Sugahara, K. Sugahara, K.S. Rangappa, Anti-cancer activity of novel dibenzo[b,f]azepine tethered isoxazoline derivatives, *BMC Chem. Biol.* 12 (2012) 5.
- [127] K. Kaur, V. Kumar, A.K. Sharma, G.K. Gupta, Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review, *Eur. J. Med. Chem.* 77 (2014) 121–133.
- [128] P. Das, A.O. Omollo, L.J. Sitole, E. McClendon, E.J. Valente, D. Raucher, L.R. Walker, A.T. Hamme, Synthesis and investigation of novel spiro-isoxazolines as anti-cancer agents, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 1794–1797.

- [129] C.C. Bernal, L.C. Vesga, S.C. Mendez-Sánchez, A.R. Romero Bohórquez, Synthesis and anticancer activity of new tetrahydroquinoline hybrid derivatives tethered to isoxazoline moiety, *Med. Chem. Res.* 29 (2020) 675–689.
- [130] M.V.S.K. Chaitanya, P.O.V. Reddy, K. Nikhil, A. Kumar, K. Shah, D. Kumar, Synthesis and anticancer activity studies of indolyloxazoline analogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28 (2018) 2842–2845.
- [131] M.P. Sadashiva, K. Mantelingu, S.N. Swamy, K.S. Rangappa, Solution-phase synthesis of novel Δ^2 -isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 4539–4544.
- [132] R. Aggarwal, A. Bansal, A. Mittal, Synthesis and antimicrobial activity of 3-(2-thienyl)-4-arylo-5-hydroxy-5-trifluoromethyl- Δ^2 -isoxazolines and 3-(2-thienyl)-4-arylo-5-trifluoromethylisoxazoles, *J. Fluor. Chem.* 145 (2013) 95–101.
- [133] P.C. Sharma, S. V Sharma, S. Jain, D. Singh, B. Suresh, Synthesis of some new isoxazoline derivatives as possible anti-candida agents, *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 66 (2009) 101–104.
- [134] M. Ahirwar, Synthesis and Antifungal Activity of Some 3-[3-(5-Nitro)indolyl]-5-(4-substituted phenyl)isoxazoline and Isothiazoline Derivatives, *Asian J. Chem.* 22 (2010) 7493–7497.
- [135] R.C. Mishra, N. Tewari, S.S. Verma, R.P. Tripathi, M. Kumar, P.K. Shukla, Diastereoselective Synthesis and Antifungal Activity of Glycosyl Isoxazolines, *J. Carbohydr. Chem.* 23 (2004) 353–374.
- [136] S. Bano, M.S. Alam, K. Javed, M. Dudeja, A.K. Das, A. Dhulap, Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some substituted pyrazolines and isoxazolines as potential antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 95 (2015) 96–103.
- [137] D. Bhambi, V.K. Salvi, J.L. Jat, S. Ojha, G.L. Talesara, Synthesis and antimicrobial activity of some new indole containing isoxazolines and phthalimidoxy derivatives of thiazolidinone and thiohydantoin, *J. Sulfur Chem.* 28 (2007) 155–163.

- [138] N.U.N. Kudva, S.Y. Kotian, V. Basavanna, C.S. Vicas, S.K. Byrappa, D. Shridevi, S. Ningaiah, T.K. Chaitra, V. Srinivasa Murthy, K. Byrappa, K.M. Lokanatha Rai, Synthesis, Characterization, and Evaluation of Biological Activities of Imidazolyl-Isoxazoline Analogue, *Biointerface Res. Appl. Chem.* 10 (2020) 7187–7197.
- [139] S. Bano, M.S. Alam, K. Javed, M. Dudeja, A.K. Das, A. Dhulap, Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some substituted pyrazolines and isoxazolines as potential antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 95 (2015) 96–103.
- [140] M.R. Barbachyn, G.J. Cleek, L. a Dolak, S. a Garmon, J. Morris, E.P. Seest, R.C. Thomas, D.S. Toops, W. Watt, D.G. Wishka, C.W. Ford, G.E. Zurenko, J.C. Hamel, R.D. Schaadt, D. Stapert, B.H. Yagi, W.J. Adams, J.M. Friis, J.G. Slatter, J.P. Sams, N.L. Oien, M.J. Zaya, L.C. Wienkers, M.A. Wynalda, Identification of Phenylisoxazolines as Novel and Viable Antibacterial Agents Active against Gram-Positive Pathogens, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 284–302.
- [141] M.A. Weidner-Wells, H.M. Werblood, R. Goldschmidt, K. Bush, B.D. Foleno, J.J. Hilliard, J. Melton, E. Wira, M.J. Macielag, The synthesis and antimicrobial evaluation of a new series of isoxazolinyl oxazolidinones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 3069–3072.
- [142] P. Picconi, P. Prabakaran, J.L. Auer, S. Sandiford, F. Cascio, M. Chowdhury, C. Hind, M.E. Wand, J.M. Sutton, K.M. Rahman, Novel pyridyl nitrofuranyl isoxazolines show antibacterial activity against multiple drug resistant *Staphylococcus* species, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 3971–3979.
- [143] R.P. Tangallapally, D. Sun, Rakesh, N. Budha, R.E.B. Lee, A.J.M. Lenaerts, B. Meibohm, R.E. Lee, Discovery of novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 6638–6642.
- [144] Rakesh, D. Bruhn, D.B. Madhura, M. Maddox, R.B. Lee, A. Trivedi, L. Yang, M.S. Scherman, J.C. Gilliland, V. Gruppo, M.R. McNeil, A.J. Lenaerts, B. Meibohm, R.E. Lee, Antitubercular nitrofuran isoxazolines with improved pharmacokinetic properties, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 6063–6072.

- [145] Rakesh, D. Sun, R.B. Lee, R.P. Tangallapally, R.E. Lee, Synthesis, optimization and structure–activity relationships of 3,5-disubstituted isoxazoles as new anti-tuberculosis agents, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 460–472.
- [146] Rakesh, D.F. Bruhn, M.S. Scherman, L.K. Woolhiser, D.B. Madhura, M.M. Maddox, A.P. Singh, R.B. Lee, J.G. Hurdle, M.R. McNeil, A.J. Lenaerts, B. Meibohm, R.E. Lee, Pentacyclic Nitrofurans with *In Vivo* Efficacy and Activity against Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*, *PLoS One* 9 (2014) e87909.
- [147] P.N. Kalaria, S.P. Satasia, D.K. Raval, Synthesis, identification and *in vitro* biological evaluation of some novel 5-imidazopyrazole incorporated pyrazoline and isoxazoline derivatives, *New J. Chem.* 38 (2014) 2902–2910.
- [148] N.B. Gaikwad, P. Afroz, M.N. Ahmad, G. Kaul, M. Shukla, S. Nanduri, A. Dasgupta, S. Chopra, V.M. Yaddanapudi, Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamides active against drug-resistant mycobacterium tuberculosis, *J. Mol. Struct.* 1227 (2021) 129545.
- [149] D. Goyard, B. Kónya, A.S. Chajistamatiou, E.D. Chrysina, J. Leroy, S. Balzarín, M. Tournier, D. Töusch, P. Petit, C. Duret, P. Maurel, L. Somsák, T. Docsa, P. Gergely, J.P. Praly, J. Azay-Milhau, S. Vidal, Glucose-derived spiro-isoxazoles are anti-hyperglycemic agents against type 2 diabetes through glycogen phosphorylase inhibition, *Eur. J. Med. Chem.* 108 (2016) 444–454.
- [150] M. Benlifa, J.M. Hayes, S. Vidal, D. Gueyrard, P.G. Goekjian, J.-P. Praly, G. Kizilis, C. Tiraidis, K.-M. Alexacou, E.D. Chrysina, S.E. Zographos, D.D. Leonidas, G. Archontis, N.G. Oikonomakos, Glucose-based spiro-isoxazoles: A new family of potent glycogen phosphorylase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 17 (2009) 7368–7380.
- [151] M. Benlifa, S. Vidal, D. Gueyrard, P.G. Goekjian, M. Msaddek, J.P. Praly, 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazoles and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 6143–6147.

- [152] J. Wityak, T.M. Sielecki, D.J. Pinto, G. Emmett, J.Y. Sze, J. Liu, A.E. Tobin, S. Wang, B. Jiang, P. Ma, S.A. Mousa, R.R. Wexler, R.E. Olson, Discovery of Potent Isoxazoline Glycoprotein IIb/ IIIa Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* 2623 (1997) 50–60.
- [153] C.-B. Xue, J. Wityak, T.M. Sielecki, D.J. Pinto, D.G. Batt, G.A. Cain, M. Sworin, A.L. Rockwell, J.J. Roderick, S. Wang, M.J. Orwat, W.E. Frietze, L.L. Bostrom, J. Liu, C.A. Higley, F.W. Rankin, A.E. Tobin, G. Emmett, G.K. Lalka, J.Y. Sze, S. V Di Meo, S.A. Mousa, M.J. Thoolen, A.L. Racanelli, E.A. Hausner, T.M. Reilly, W.F. DeGrado, R.R. Wexler, R.E. Olson, Discovery of an Orally Active Series of Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 2064–2084.
- [154] S.A. Mousa, J. Wityak, Orally Active Isoxazoline GPIIb/IIIa Antagonists, *Cardiovasc. Drug Rev.* 16 (1998) 48–61.
- [155] T.M. Sielecki, J. Liu, S.A. Mousa, A.L. Racanelli, E.A. Hausner, R.R. Wexler, R.E. Olson, Synthesis and pharmacology of modified amidine isoxazoline glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2001) 2201–2204.
- [156] M.L. Quan, A.Y. Liauw, C.D. Ellis, J.R. Pruitt, D.J. Carini, L.L. Bostrom, P.P. Huang, K. Harrison, R.M. Knabb, M.J. Thoolen, P.C. Wong, R.R. Wexler, Design and Synthesis of Isoxazoline Derivatives as Factor Xa Inhibitors. 1, *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2752–2759.
- [157] M.L. Quan, C.D. Ellis, A.Y. Liauw, R.S. Alexander, R.M. Knabb, G. Lam, M.R. Wright, P.C. Wong, R.R. Wexler, Design and Synthesis of Isoxazoline Derivatives as Factor Xa Inhibitors. 2, *J. Med. Chem.* 42 (1999) 2760–2773.
- [158] J.R. Pruitt, D.J. Pinto, M.J. Estrella, L.L. Bostrom, R.M. Knabb, P.C. Wong, M.R. Wright, R.R. Wexler, Isoxazolines and isoxazoles as factor Xa inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 685–689.
- [159] G.P. Lahm, D. Cordova, J.D. Barry, T.F. Pahutski, B.K. Smith, J.K. Long, E.A. Benner, C.W. Holyoke, K. Joraski, M. Xu, M.E. Schroeder, T. Wagerle, M.J. Mahaffey, R.M. Smith, M.-H. Tong, 4-Azolyphenyl isoxazoline insecticides acting at the GABA gated chloride channel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 3001–3006.

- [160] M. Xu, T. Wagerle, J.K. Long, G.P. Lahm, J.D. Barry, R.M. Smith, Insecticidal quinoline and isoquinoline isoxazolines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 4026–4030.
- [161] Y.K. Zhang, J.J. Plattner, E.E. Easom, Y. Zhou, T. Akama, W. Bu, W.H. White, J.M. Defauw, J.R. Winkle, T.W. Balko, S. Guo, J. Xue, J. Cao, W. Zou, Discovery of an orally bioavailable isoxazoline benzoxaborole (AN8030) as a long acting animal ectoparasiticide, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 5589–5593.
- [162] I.L. Gonçalves, G. Machado das Neves, L. Porto Kagami, V.L. Eifler-Lima, A.A. Merlo, Discovery, development, chemical diversity and design of isoxazoline-based insecticides, *Bioorg. Med. Chem.* 30 (2021) 115934.
- [163] P.M. Selzer, C. Epe, Antiparasitics in Animal Health: Quo Vadis?, *Trends Parasitol.* 37 (2021) 77–89.
- [164] X. Zhou, A.E. Hohman, W.H. Hsu, Current review of isoxazoline ectoparasiticide used in veterinary medicine, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* (2021) jvp.12959.
- [165] W.L. Shoop, E.J. Hartline, B.R. Gould, M.E. Waddell, R.G. McDowell, J.B. Kinney, G.P. Lahm, J.K. Long, M. Xu, T. Wagerle, G.S. Jones, R.F. Dietrich, D. Cordova, M.E. Schroeder, D.F. Rhoades, E.A. Benner, P.N. Confalone, Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs, *Vet. Parasitol.* 201 (2014) 179–189.
- [166] M. Drag, J. Saik, J. Harriman, D. Larsen, Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs, *Vet. Parasitol.* 201 (2014) 198–203.
- [167] M. Gassel, C. Wolf, S. Noack, H. Williams, T. Ilg, The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity, *Insect Biochem. Mol. Biol.* 45 (2014) 111–124.
- [168] F.M. Walther, P. Fisara, M.J. Allan, R.K.A. Roepke, M.C. Nuernberger, Safety of the concurrent treatment of dogs with BravectoTM (fluralaner) and ScaliborTM protectorband (deltamethrin), *Parasit. Vectors.* 7 (2014) 105.

- [169] T.L. McTier, N. Chubb, M.P. Curtis, L. Hedges, G.A. Inskeep, C.S. Knauer, S. Menon, B. Mills, A. Pullins, E. Zinser, D.J. Woods, P. Meeus, Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs, *Vet. Parasitol.* 222 (2016) 3–11.
- [170] R.H. Six, C. Becskei, L. Carter, B. Gale, D.R. Young, S.P. Mahabir, S. Chapin, M.R. Myers, Evaluation of the speed of kill, effects on reproduction, and effectiveness in a simulated infested-home environment of sarolaner (SimparicaTM) against fleas on dogs, *Vet. Parasitol.* 222 (2016) 23–27.
- [171] M.P. Curtis, V. Vaillancourt, R.M. Goodwin, N.A.L. Chubb, W. Howson, T.L. McTier, A. Pullins, E.W. Zinser, P.F.M. Meeus, D.J. Woods, L. Hedges, T. Stuk, J.E. Price, J.D. Koch, S.R. Menon, Design and synthesis of sarolaner, a novel, once-a-month, oral isoxazoline for the control of fleas and ticks on dogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016) 1831–1835.
- [172] L. Rufener, V. Danelli, D. Bertrand, H. Sager, The novel isoxazoline ectoparasiticide lotilaner (CredelioTM): A non-competitive antagonist specific to invertebrates γ -aminobutyric acid-gated chloride channels (GABACls), *Parasites and Vectors* 10 (2017).
- [173] T. Paarlberg, D. Karadzovska, R. Helbig, Efficacy of lotilaner (CredelioTM) against experimentally induced infestations of the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, and flea eggs following oral administration to cats, *Parasites and Vectors* 14 (2021) 139.
- [174] Y. Cohen, The novel oomycide oxathiapiprolin inhibits all stages in the asexual life cycle of *pseudoperonospora cubensis* - Causal agent of cucurbit downy mildew, *PLoS One* 10 (2015) 1–22.
- [175] P. Ji, A.S. Csinos, Effect of oxathiapiprolin on asexual life stages of *Phytophthora capsici* and disease development on vegetables, *Ann. Appl. Biol.* 166 (2015) 229–235.
- [176] R.J. Pasteris, M.A. Hanagan, J.J. Bisaha, B.L. Finkelstein, L.E. Hoffman, V. Gregory, J.L. Andreassi, J.A. Sweigard, B.A. Klyashchitsky, Y.T. Henry, R.A. Berger, Discovery of oxathiapiprolin, a new oomycete fungicide that targets an oxysterol binding protein, *Bioorganic Med. Chem.* 24 (2016) 354–361.

- [177] Y. Gao, X. Zhao, X. Sun, Z. Wang, J. Zhang, L. Li, H. Shi, M. Wang, Enantioselective Detection, Bioactivity, and Degradation of the Novel Chiral Fungicide Oxathiapiprolin, *J. Agric. Food Chem.* 69 (2021) 3289–3297.
- [178] P. Conti, M. De Amici, G. Grazioso, G. Roda, A. Pinto, K.B. Hansen, B. Nielsen, U. Madsen, H. Bräuner-Osborne, J. Egebjerg, V. Vestri, D.E. Pellegrini-Giampietro, P. Sibille, F.C. Acher, C. De Micheli, Synthesis, Binding Affinity at Glutamic Acid Receptors, Neuroprotective Effects, and Molecular Modeling Investigation of Novel Dihydroisoxazole Amino Acids, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 6315–6325.
- [179] P. Conti, M. De Amici, G. Grazioso, G. Roda, F.F. Barberis Negra, B. Nielsen, T.B. Stensbøl, U. Madsen, H. Bräuner-Osborne, K. Frydenvang, G. De Sarro, L. Toma, C. De Micheli, Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of Novel, Potent NMDA Receptor Antagonists, *J. Med. Chem.* 47 (2004) 6740–6748.
- [180] A. Pinto, P. Conti, M. De Amici, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, T. Christesen, H. Bräuner-Osborne, C. De Micheli, Synthesis and Pharmacological Characterization at Glutamate Receptors of the Four Enantiopure Isomers of Tricholomic Acid, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 2311–2315.
- [181] L. Tamborini, F. Mastronardi, F. Dall'Oglio, C. De Micheli, B. Nielsen, L. Lo Presti, P. Conti, A. Pinto, Synthesis of unusual isoxazoline containing β and γ -dipeptides as potential glutamate receptor ligands, *Med. Chemistry Commun.* 6 (2015) 1266.
- [182] B.N. Atkinson, A. Rosie Chhatwal, J.M.J. Williams, Catalytic Amide Bond Forming Methods, in: *Appl. Homog. Catal. with Organomet. Compd.*, Wiley, 2017: pp. 1427–1462.
- [183] S. Krompiec, Izomeryzacja alkenów i ich podstawionych pochodnych katalizowana kompleksami rutenu, Gliwice, 1997.
- [184] F.P. Pruchnik, *Organometallic Chemistry of the Transition Elements*, 1990.
- [185] K. Tanaka, C–H Bond Formation: Through Isomerization, in: *Compr. Organomet. Chem.* III, Elsevier, 2007: pp. 71–100.

- [186] S. Krompiec, M. Krompiec, R. Penczek, H. Ignasiak, Double bond migration in *N*-allylic systems catalyzed by transition metal complexes, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 1819–1841.
- [187] S.K. Sharma, V.K. Srivastava, R. V Jasra, Selective double bond isomerization of allyl phenyl ethers catalyzed by ruthenium metal complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 245 (2006) 200–209.
- [188] M. Urbala, The effectiveness of ruthenium(II) complexes and ruthenium trichloride as pre-catalysts in solvent-free isomerization of model alkyl allyl ether, *Appl. Catal. A Gen.* 377 (2010) 27–34.
- [189] M. Urbala, Solvent-free [Ru]-catalyzed isomerization of allyl glycidyl ether: The scope, effectiveness and recycling of catalysts, and exothermal effect, *Appl. Catal. A Gen.* 505 (2015) 382–393.
- [190] D. Martysz, M. Antoszczyszyn, M. Urbala, S. Krompiec, E. Fabrycy, Synthesis of 1-propenyl ethers and their using as modifiers of UV-cured coatings in radical and cationic polymerization, *Prog. Org. Coatings.* 46 (2003) 302–311.
- [191] B.M. Trost, J.J. Cregg, N. Quach, Isomerization of *N*-Allyl Amides to Form Geometrically Defined Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Enamides, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 5133–5139.
- [192] Z. Chen, Y. Hu, W. Mo, W. Zheng, G. Yin, Z. Lv, H. Wang, A General Strategy for Open-Flask Alkene Isomerization by Ruthenium Hydride Complexes with Non-Redox Metal Salts, *ChemCatChem.* 9 (2017) 3849–3859.
- [193] S. Krompiec, M. Pigulla, W. Szczepankiewicz, T. Bieg, N. Kuznik, K. Leszczynska-Sejda, M. Kubicki, T. Borowiak, Highly selective synthesis of (*E*)-*N*-aryl-*N*-(1-propenyl) ethanamides *via* isomerization of *N*-allyl ethanamides catalyzed by ruthenium complexes, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 7095–7098.
- [194] S. Krompiec, M. Pigulla, N. Kuźnik, M. Krompiec, B. Marciniec, D. Chadyniak, J. Kasperczyk, Highly selective isomerization of *N*-allylamides catalyzed by ruthenium and rhodium complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 225 (2005) 91–101.

- [195] S. Krompiec, M. Pigulla, M. Krompiec, B. Marciniec, D. Chadyniak, Highly selective isomerization of *N*-allylamines catalyzed by ruthenium and rhodium complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 237 (2005) 17–25.
- [196] S. Krompiec, N. Kuźnik, M. Krompiec, R. Penczek, J. Mrzigod, A. Tórz, The role of the functional group in double bond migration in allylic systems catalysed by ruthenium hydride complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 253 (2006) 132–146.
- [197] S. Krompiec, N. Kuźnik, M. Urbala, J. Rzepa, Isomerization of alkyl allyl and allyl silyl ethers catalyzed by ruthenium complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 248 (2006) 198–209.
- [198] N. Kuźnik, S. Krompiec, T. Bieg, S. Baj, K. Skutil, A. Chrobok, Double bond migration in *S*-allyl systems catalysed by [RuClH(CO)(PPh₃)₃], *J. Organomet. Chem.* 665 (2003) 167–175.
- [199] M. Urbala, Highly Productive Synthesis of 1-Propenyloxybutan-1-ol Under Solvent-Free Homogeneous Ruthenium Catalyst Conditions, *Catalysts* 10 (2020) 1409.
- [200] E. Becker, C. Slugovc, E. Rüba, C. Standfest-Hauser, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, Synthesis, characterization, and reactivity of half-sandwich Ru(II) complexes containing phosphine, arsine, stibine, and bismutine ligands, *J. Organomet. Chem.* 649 (2002) 55–63.
- [201] S. Biswas, Mechanistic Understanding of Transition-Metal-Catalyzed Olefin Isomerization: Metal-Hydride Insertion-Elimination vs. π -Allyl Pathways, *Comments Inorg. Chem.* 35 (2015) 300–330.
- [202] D. V. McGrath, R.H. Grubbs, The Mechanism of Aqueous Ruthenium(II)-Catalyzed Olefin Isomerization, *Organometallics* 13 (1994) 224–235.
- [203] S. Krompiec, P. Bujak, W. Szczepankiewicz, Convenient synthesis of isoxazolines via tandem isomerization of allyl compounds to vinylic derivatives and 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to the vinylic compounds, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 6071–6074.

- [204] S. Krompiec, M. Pigulla, T. Bieg, W. Szczepankiewicz, N. Kuźnik, M. Krompiec, M. Kubicki, Isomerisation of *N*-allyl-*N*-arylethanamides catalysed by ruthenium complexes, *J. Mol. Catal. A Chem.* 189 (2002) 169–185.
- [205] J.K. Stille, Y. Becker, Isomerization of *N*-allylamides and -imides to aliphatic enamides by iron, rhodium, and ruthenium complexes, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2139–2145.
- [206] A. Scarso, M. Colladon, P. Sgarbossa, C. Santo, R.A. Michelin, G. Strukul, Highly active and selective platinum(II)-catalyzed isomerization of allylbenzenes: Efficient access to (*E*)-anethole and other fragrances via unusual agostic intermediates, *Organometallics* 29 (2010) 1487–1497.
- [207] G. Kundu, T. Sperger, K. Rissanen, F. Schoenebeck, A Next-Generation Air-Stable Palladium(I) Dimer Enables Olefin Migration and Selective C–C Coupling in Air, *Angew. Chemie Int. Ed.* 59 (2020) 21930–21934.
- [208] W. Ren, F. Sun, J. Chu, Y. Shi, A Pd-Catalyzed Site-Controlled Isomerization of Terminal Olefins, *Org. Lett.* 22 (2020) 1868–1873.
- [209] D. Gauthier, A.T. Lindhardt, E.P.K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *In situ* generated bulky palladium hydride complexes as catalysts for the efficient isomerization of olefins. Selective transformation of terminal alkenes to 2-alkenes, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 7998–8009.
- [210] A.M. Camp, M.R. Kita, P.T. Blackburn, H.M. Dodge, C.H. Chen, A.J.M. Miller, Selecting double bond positions with a single cation-responsive iridium olefin isomerization catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* 143 (2021) 2792–2800.
- [211] J. V Crivello, S. Kong, Efficient Isomerization of Allyl Ethers and Related Compounds Using Pentacarbonyliron, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6745–6748.
- [212] J. V Crivello, S.K. Rajaraman, Transition metal-catalyzed tandem isomerization and cationic polymerization of allyl ethers. II. Structural and mechanistic studies, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 35 (1997) 1985–1997.

- [213] G. Huang, M. Ke, Y. Tao, F. Chen, Correction to Specific Z -Selectivity in the Oxidative Isomerization of Allyl Ethers to Generate Geometrically Defined Z-Enol Ethers Using a Cobalt(II)(salen) Complex Catalyst, *J. Org. Chem.* 85 (2020) 6830–6830.
- [214] E. Bergamaschi, F. Beltran, C.J. Teskey, Visible-Light Controlled Divergent Catalysis Using a Bench-Stable Cobalt(I) Hydride Complex, *Chem. – A Eur. J.* 26 (2020) 5180–5184.
- [215] A. Wille, S. Tomm, H. Frauenrath, A Highly Z-Selective Isomerization (Double-Bond Migration) Procedure for Allyl Acetals and Allyl Ethers Mediated by Nickel Complexes, *Synthesis* 1998 (1998) 305–308.
- [216] F. Weber, P. Steinlandt, M. Ballmann, G. Hilt, Structure-Dependent Nickel-Catalysed Transposition of *N*-Allylamides to *E*- or *Z*-Enamides, *Synthesis* 49 (2016) 440–450.
- [217] A. Kapat, T. Sperger, S. Guven, F. Schoenebeck, *E*-Olefins through intramolecular radical relocation, *Science* 363 (2019) 391–396.
- [218] P.M. Kathe, A. Berkefeld, I. Fleischer, Nickel Hydride Catalyzed Cleavage of Allyl Ethers Induced by Isomerization, *Synlett* 32 (2021) A–D.
- [219] T. Tatsumi, K. Hashimoto, H. Tominaga, Y. Mizuta, K. Hata, M. Hidai, Y. Uchida, Reactions of allylic compounds such as allyl alcohols, allyl ethers, and allylamines using *trans*-Mo(N₂)₂(Ph₂PCH₂CH₂PPh₂)₂, *J. Organomet. Chem.* 252 (1983) 105–112.
- [220] J. Becica, O.D. Glaze, D.I. Wozniak, G.E. Dobereiner, Selective Isomerization of Terminal Alkenes to (Z)-2-Alkenes Catalyzed by an Air-Stable Molybdenum(0) Complex, *Organometallics* 37 (2018) 482–490.
- [221] N. Kuznik, S. Krompiec, Transition metal complexes as catalysts of double-bond migration in *O*-allyl systems, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 222–233.
- [222] J. V. Crivello, K.D. Jo, Propenyl ethers. I. The synthesis of propenyl ether monomers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 31 (1993) 1473–1482.
- [223] J. V. Crivello, K.D. Jo, Propenyl ethers. II. Study of the photoinitiated cationic polymerization of propenyl ether monomers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 31 (1993) 1483–1491.

- [224] J. V. Crivello, W.G. Kim, Synthesis and photopolymerization of multifunctional propenyl ether monomers, *J. Macromol. Sci. Part A*. 31 (1994) 1105–1119.
- [225] J. V. Crivello, B. Yang, Synthesis and cationic photopolymerization of 1-butenyl ether monomers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 33 (1995) 1381–1389.
- [226] H. Abas, J. Mas-Roselló, M.M. Amer, D.J. Durand, R.R. Groleau, N. Fey, J. Clayden, Asymmetric and Geometry-Selective α -Alkenylation of α -Amino Acids, *Angew. Chemie* 131 (2019) 2440–2444.
- [227] S.W. Zhang, T. aki Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, Syntheses of cyclohexanone derivatives by the ruthenium complex-catalysed reactions of allylic compounds with β -keto esters, *J. Organomet. Chem.* 485 (1995) 55–62.
- [228] T. Mitsudo, S. Zhang, N. Satake, T. Kondo, Y. Watanabe, Selective syntheses of cyclobutane- β -aminocarboxylic acid derivatives by the ruthenium complex-catalyzed reaction of allylamines with acrylic compounds, *Tetrahedron Lett.* 33 (1992) 5533–5536.
- [229] S. Hanessian, S. Giroux, A. Larsson, Efficient allyl to propenyl isomerization in functionally diverse compounds with a thermally modified Grubbs second-generation catalyst, *Org. Lett.* 8 (2006) 5481–5484.
- [230] T.J. Donohoe, T.J.C. O’Riordan, C.P. Rosa, Ruthenium-Catalyzed Isomerization of Terminal Olefins: Applications to Synthesis, *Angew. Chemie Int. Ed.* 48 (2009) 1014–1017.
- [231] R. González-Fernández, P. Crochet, V. Cadierno, Hydrophilic (η^6 -Arene)–Ruthenium(II) Complexes with P–OH Ligands as Catalysts for the Isomerization of Allylbenzenes and C–H Bond Arylation Reactions in Water, *Organometallics* 38 (2019) 3696–3706.
- [232] E. Becker, C. Slugovc, E. Rüba, C. Standfest-Hauser, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, Synthesis, characterization, and reactivity of half-sandwich Ru(II) complexes containing phosphine, arsine, stibine, and bismutene ligands, *J. Organomet. Chem.* 649 (2002) 55–63.

- [233] S. Krompiec, N. Kuźnik, R. Penczek, J. Rzepa, J. Mrowiec-Białoń, Isomerization of allyl aryl ethers to their 1-propenyl derivatives catalysed by ruthenium complexes, *J. Mol. Catal. Chem.* 219 (2004) 29–40.
- [234] B.M. Trost, J.J. Cregg, N. Quach, Isomerization of *N*-Allyl Amides to Form Geometrically Defined Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Enamides, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 5133–5139.
- [235] C. Su, P.G. Williard, Isomerization of allyl ethers initiated by lithium diisopropylamide, *Org. Lett.* 12 (2010) 5378–5381.
- [236] Y. Ma, R.F. Algera, D.B. Collum, Sodium Diisopropylamide in *N,N*-Dimethylethylamine: Reactivity, Selectivity, and Synthetic Utility, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 11312–11315.
- [237] M. Shi, L. Wang, Q. Chen, M. He, M. Shen, Z. Zhang, *t*-BuOK promoted stereoselective isomerization of allyl aryl ethers, *Tetrahedron Lett.* 61 (2020) 152278.
- [238] V. Rautenstrauch, G. Büchi, H. Wüest, Vinyl Migration in Wittig Rearrangements, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2576–2580.
- [239] S. Krompiec, B. Marcol, D. Zych, A. Kurpanik, W. Danikiewicz, M. Matussek, N. Kuźnik, Crown Ether Base: Highly Active, Regioselective and Reusable Catalytic Systems for Double Bond Migration in Allylic Compounds, *ChemistrySelect* 2 (2017) 6717–6727.
- [240] T.J. Prosser, The Rearrangement of Allyl Ethers to Propenyl Ethers, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 1701–1704.
- [241] E. Block, M. Thiruvazhi, P.J. Toscano, T. Bayer, S. Grisoni, S.-H. Zhao, Allium Chemistry: Structure, Synthesis, Natural Occurrence in Onion (*Allium cepa*), and Reactions of 2,3-Dimethyl-5,6-dithiabicyclo[2.1.1]hexane *S*-Oxides, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 2790–2798.
- [242] S. Ando, K. Koide, Development and Applications of Fluorogenic Probes for Mercury(II) Based on Vinyl Ether Oxymercuration, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 2556–2566.

- [243] G. Zhang, K.L. Parkin, S -Alk(en)ylmercaptocysteine: Chemical Synthesis, Biological Activities, and Redox-Related Mechanism, *J. Agric. Food Chem.* 61 (2013) 1896–1903.
- [244] E. Taskinen, Thermodynamic, spectroscopic, and density functional theory studies of allyl aryl and prop-1-enyl aryl ethers. Part 1. Thermodynamic data of isomerization, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1 (2001) 1824–1834.
- [245] E. Taskinen, Relative thermodynamic stabilities of isomeric alkyl allyl and alkyl (Z)-propenyl ethers, *Tetrahedron* 49 (1993) 11389–11394.
- [246] Z. Yu, S. Yan, G. Zhang, W. He, L. Wang, Y. Li, F. Zeng, Proazaphosphatane P(RNCH₂CH₂)₃N (R = Me, *i*-Pr)-catalyzed isomerization of allylaromatics, allyl phenyl sulfide, allyl phenyl sulfone, and bis-allylmethylene double bond-containing compounds, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 111–117.
- [247] G.L. Morgans, E.L. Ngidi, L.G. Madeley, S.D. Khanye, J.P. Michael, C.B. de Koning, W.A.L. van Otterlo, Synthesis of unsaturated 1,4-heteroatom-containing benzo-fused heterocycles using a sequential isomerization–ring-closing metathesis strategy, *Tetrahedron* 65 (2009) 10650–10659.
- [248] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>
- [249] R.H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley, 2003.
- [250] K. Grela, *Olefin Metathesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2014.
- [251] R.H. Grubbs, A.G. Wenzel, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2015.
- [252] O.M. Ogba, N.C. Warner, D.J. O’Leary, R.H. Grubbs, Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis, *Chem. Soc. Rev.* 47 (2018) 4510–4544.
- [253] I. Cheng-Sánchez, F. Sarabia, Recent Advances in Total Synthesis *via* Metathesis Reactions, *Synthesis* 50 (2018) 3749–3786.
- [254] J. Prunet, *Topics in Heterocyclic Chemistry* 47, Synthesis of Heterocycles by Metathesis Reactions, Springer, Cham, 2017.
- [255] R.H. Grubbs, Olefin metathesis, *Tetrahedron* 60 (2004) 7117–7140.

- [256] J.W. Herndon, The chemistry of the carbon-transition metal double and triple bond: Annual survey covering the year 2018, *Coord. Chem. Rev.* 401 (2019) 213051.
- [257] Y. Hérisson, J-L.; Chauvin, Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfinés acycliques, *Makromol. Chem.* 141 (1970) 161–176.
- [258] G. Natta, G. Dall'asta, L. Porri, Polymerization of Cyclobutene and of 3-Methylcyclobutene by RuCl_3 in Polar Protic Solvents, *Die Makromol. Chemie* 81 (1965) 253–257.
- [259] S.T. Nguyen, L.K. Johnson, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 3974–3975.
- [260] S. Nguyen, R.H. Grubbs, Syntheses and Activities of New Single-Component, Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 9858–9859.
- [261] P. Schwab, M.B. France, J.W. Ziller, R.H. Grubbs, A Series of Well-Defined Metathesis Catalysts–Synthesis of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2]$ and Its Reactions, *Angew. Chemie Int. Ed. English.* 34 (1995) 2039–2041.
- [262] P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, Synthesis and Applications of $\text{RuCl}_2(=\text{CHR}')(\text{PR}_3)_2$: The Influence of the Alkylidene Moiety on Metathesis Activity, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 100–110.
- [263] M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands, *Org. Lett.* 1 (1999) 953–956.
- [264] L. Jafarpour, A.C. Hillier, S.P. Nolan, Improved one-pot synthesis of second-generation ruthenium olefin metathesis catalysts, *Organometallics* 21 (2002) 442–444.
- [265] J. a. Love, J.P. Morgan, T.M. Trnka, R.H. Grubbs, A Practical and Highly Active Ruthenium-Based Catalyst that Effects the Cross Metathesis of Acrylonitrile, *Angew. Chemie Int. Ed.* 41 (2002) 4035–4037.

- [266] J.P. a Harrity, D.S. La, D.R. Cefalo, M.S. Visser, A.H. Hoveyda, Chromenes through Metal-Catalyzed Reactions of Styrenyl Ethers. Mechanism and Utility in Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 2343–2351.
- [267] J.S. Kingsbury, J.P.A. Harrity, P.J. Bonitatebus, A.H. Hoveyda, A recyclable Ru-based metathesis catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 791–799.
- [268] S.B. Garber, J.S. Kingsbury, B.L. Gray, A.H. Hoveyda, Efficient and recyclable monomeric and dendritic Ru-based metathesis catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 8168–8179.
- [269] H.J. Schanz, L. Jafarpour, E.D. Stevens, S.P. Nolan, Coordinatively Unsaturated 16-Electron Ruthenium Allenylidene Complexes: Synthetic, Structural, and Catalytic Studies, *Organometallics* 18 (1999) 5187–5190.
- [270] A. Fürstner, J. Grabowski, C.W. Lehmann, Total Synthesis and Structural Refinement of the Cyclic Tripyrrole Pigment Nonylprodigiosin, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 8275–8280.
- [271] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, A Highly Efficient Ruthenium Catalyst for Metathesis Reactions, *Angew. Chemie Int. Ed.* 41 (2002) 4038–4040.
- [272] H. Wakamatsu, S. Blechert, A New Highly Efficient Ruthenium Metathesis Catalyst, *Angew. Chemie.* 114 (2002) 2509–2511.
- [273] I.C. Stewart, T. Ung, A.A. Pletnev, J.M. Berlin, R.H. Grubbs, Y. Schrodi, Highly efficient ruthenium catalysts for the formation of tetrasubstituted olefins *via* Ring-Closing Metathesis, *Org. Lett.* 9 (2007) 1589–1592.
- [274] K. Skowerski, G. Szczepaniak, C. Wierzbička, Ł. Gułajski, M. Bieniek, K. Grela, Highly active catalysts for olefin metathesis in water, *Catal. Sci. Technol.* 2 (2012) 2424–2427.
- [275] J.S. Cannon, R.H. Grubbs, Alkene chemoselectivity in ruthenium-catalyzed *Z*-selective olefin metathesis, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 52 (2013) 9001–9004.
- [276] L.E. Rosebrugh, M.B. Herbert, V.M. Marx, B.K. Keitz, R.H. Grubbs, Highly active ruthenium metathesis catalysts exhibiting unprecedented activity and *Z*-selectivity, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 1276–1279.

- [277] R.K.M. Khan, S. Torker, A.H. Hoveyda, Readily Accessible and Easily Modifiable Ru-Based Catalysts for Efficient and Z-Selective Ring-Opening Metathesis Polymerization and Ring-Opening/Cross-Metathesis, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 10258–10261.
- [278] K. Skowerski, P. Kasprzycki, M. Bieniek, T.K. Olszewski, Efficient, durable and reusable olefin metathesis catalysts with high affinity to silica gel, *Tetrahedron* 69 (2013) 7408–7415.
- [279] M.J. Williams, J. Kong, C.K. Chung, A. Brunskill, L.C. Campeau, M. McLaughlin, The Discovery of Quinoxaline-Based Metathesis Catalysts from Synthesis of Grazoprevir (MK-5172), *Org. Lett.* 18 (2016) 1952–1955.
- [280] K. Żukowska, Ł. Pączek, K. Grela, Sulfoxide-Chelated Ruthenium Benzyldiene Catalyst: a Synthetic Study on the Utility of Olefin Metathesis, *ChemCatChem* 8 (2016) 2817–2823.
- [281] A. Zieliński, G. Szczepaniak, R. Gajda, K. Woźniak, B. Trzaskowski, D. Vidović, A. Kajetanowicz, K. Grela, Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts Systematically Modified in Chelating Benzyldiene Ether Fragment: Experiment and Computations, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2018 (2018) 3675–3685.
- [282] G. Segalovich-Gerendash, I. Rozenberg, N. Alassad, N.B. Nechmad, I. Goldberg, S. Kozuch, N.G. Lemcoff, Imposing Latency in Ruthenium Sulfoxide-Chelated Benzyldienes: Expanding Opportunities for Thermal and Photoactivation in Olefin Metathesis, *ACS Catal.* 10 (2020) 4827–4834.
- [283] <https://pmc.unicore.com/en/products/product-finder/>
- [284] <https://www.apeiron-synthesis.com/pl/>
- [285] <https://www.strem.com/index.php>
- [286] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, Synthesis and metathesis reactions of a phosphine-free dihydroimidazole carbene ruthenium complex, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 9973–9976.
- [287] M. Bieniek, A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela, A Practical Larger Scale Preparation of Second-Generation Hoveyda-Type Catalysts, *Organometallics* 26 (2007) 1096–1099.

- [288] S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, Highly Selective Cross Metathesis with Acrylonitrile Using a Phosphine Free Ru-Complex, *Synlett* 2001 (2001) 0430–0432.
- [289] M. Brett Runge, M.T. Mwangi, N.B. Bowden, New selectivities from old catalysts. Occlusion of Grubbs' catalysts in PDMS to change their reactions, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 5278–5288.
- [290] J.R. Moulins, D.J. Burnell, *E/Z* product distribution in the metathesis of allyl alcohol derivatives with a first generation ruthenium-based catalyst, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3992–3994.
- [291] G. Spagnol, M.P. Heck, S.P. Nolan, C. Mioskowski, Efficiency of a ruthenium catalyst in metathesis reactions of sulfur-containing compounds, *Org. Lett.* 4 (2002) 1767–1770.
- [292] F.D. Toste, A.K. Chatterjee, R.H. Grubbs, Functional group diversity by ruthenium-catalyzed olefin cross-metathesis, *Pure Appl. Chem.* 74 (2002) 7–10.
- [293] G.A. Edwards, P.A. Culp, J.M. Chalker, Allyl sulphides in olefin metathesis: Catalyst considerations and traceless promotion of ring-closing metathesis, *Chem. Commun.* 51 (2015) 515–518.
- [294] B.K. Keitz, K. Endo, M.B. Herbert, R.H. Grubbs, *Z*-Selective Homodimerization of Terminal Olefins with a Ruthenium Metathesis Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 9686–9688.
- [295] T. Mandal, K. Dhara, N. Parui, J. Dash, Domino Relay Olefin Metathesis of Triallyl Oxindole and Indole Precursors to Access Cyclic Indoxyls and Carbazoles, *ChemCatChem.* 12 (2020) 4754–4759.
- [296] J. Hitce, M. Crutizat, C. Bourdon, A. Vivès, X. Marat, M. Dalko-Csiba, Flash-metathesis for the coupling of sustainable (poly)hydroxyl β -methylstyrenes from essential oils, *Green Chem.* 17 (2015) 3756–3761.
- [297] S.L. Mangold, D.J. O'Leary, R.H. Grubbs, *Z*-Selective Olefin Metathesis on Peptides: Investigation of Side-Chain Influence, Preorganization, and Guidelines in Substrate Selection, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 12469–12478.

- [298] J. Baillet, A. Gaubert, D.M. Bassani, J. Verget, L. Latxague, P. Barthélémy, Supramolecular gels derived from nucleoside based bolaamphiphiles as a light-sensitive soft material, *Chem. Commun.* 56 (2020) 3397–3400.
- [299] Vogel A., Preparatyka organiczna, WNT, Warszawa, 2006.
- [300] S. Goszczyński, Instrukcja do ćwiczeń z chemii organicznej, cz. II Analiza identyfikacyjna związków organicznych, Poznań, 1976.
- [301] B. Krzyzanowska, W.J. Stec, A New Approach to the Synthesis of Primary Amines, Isothiocyanates, and 1-Aminoalkanephosphonates *via N*-Phosphinyl Aldoximes and Ketoximes, *Synthesis* 1978 (1978) 521–524.
- [302] I. Pejković-Tadić, M. Hranisavljević-Jakovljević, S. Nežić, C. Pascual, W. Simon, Protonenresonanzspektren von Oximen aromatischer Aldehyde, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 1157–1160.
- [303] N.A. Owston, A.J. Parker, J.M.J. Williams, Iridium-catalyzed conversion of alcohols into amides *via* oximes, *Org. Lett.* 9 (2007) 73–75.
- [304] D. Setamdideh, B. Khezri, S. Esmaeilzadeh, Synthesis of Oximes with $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ /DOWEX(R)50WX4 System, *J. Chinese Chem. Soc.* 59 (2012) 1119–1124.
- [305] R.J. Crawford, C. Woo, Ortho participation in the conversion of *syn*-benzaldoxime esters to nitriles, *Can. J. Chem.* 43 (1965) 3178–3187.
- [306] W. Chen, W.-G. Yu, H.-B. Shi, X.-Y. Lu, Selective synthesis of *E*-isomers of aldoximes *via* a domino aza-Michael/retro-Michael reaction, *Chem. Pap.* 66 (2012) 308–311.
- [307] A.R. Bhat, F. Athar, A. Azam, New derivatives of 3,5-substituted-1,4,2-dioxazoles: Synthesis and activity against *Entamoeba histolytica*, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 926–936.
- [308] R.S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S.P. Nolan, Au/Ag-Cocatalyzed Aldoximes to Amides Rearrangement under Solvent- and Acid-Free Conditions, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1197–1202.

- [309] J.R. Majer, A.S.P. Azzouz, Mass spectrometric study of the isomerism of aromatic aldoximes, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases*. 79 (1983) 675.
- [310] A.R. Hajipour, S.E. Mallakpour, G. Imanzadeh, A Rapid and Convenient Synthesis of Oximes in Dry Media under Microwave Irradiation, *J. Chem. Res.* (1999) 228–229.
- [311] R.H. Wiley, B.J. Wakefield, Infrared Spectra of the Nitrile *N*-Oxides: Some New Furoxans, *J. Org. Chem.* 25 (1960) 546–551.
- [312] O.L. Brady, A.N. Cosson, A.J. Roper, CCCXXIX.—The isomerism of the oximes. Part XXIV. 4-Methoxy-3-methyl-, 3-nitro-4-methyl-, and some ortho-substituted benzaldoximes, *J. Chem. Soc., Trans.* 127 (1925) 2427–2432.
- [313] R.A. Khoramabadi-Zad A., Azadmanesh M., Simple, efficient and green synthesis of oximes under ultrasound irradiation, *S. Afr. J. Chem.* 63 (2010) 192–194.
- [314] R.R. Walvoord, S. Berritt, M.C. Kozlowski, Palladium-Catalyzed Nitromethylation of Aryl Halides: An Orthogonal Formylation Equivalent, *Org. Lett.* 14 (2012) 4086–4089.
- [315] J. Meisenheimer, W. Theilacker, O. Beißwenger, Ein neuer Beweis für die Hantzsch - Wernersche Theorie und für die Konfiguration der Oxime, *Justus Liebig's Ann. Der Chemie* 495 (1932) 249–283.
- [316] J. Herzig, F. Wenzel, Über die Äther und Homologen des Phloroglucinaldehyds, *Monatshefte Für Chemie* 24 (1903) 857–880.
- [317] T. Ikawa, H. Kaneko, S. Masuda, E. Ishitsubo, H. Tokiwa, S. Akai, Trifluoromethanesulfonyloxy-group-directed regioselective (3 + 2) cycloadditions of benzyne for the synthesis of functionalized benzo-fused heterocycles, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 520–526.
- [318] W.E. Truce, A.R. Naik, Sulfonate esters of α -chloroaldoximes, aldoximes, and amidoximes via “sulfene” addition, *Can. J. Chem.* 44 (1966) 297–305.
- [319] C. Grundmann, P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer, Berlin, Heidelberg, Berlin, 1971.

- [320] S. Krompiec, P. Bujak, J. Malarz, M. Krompiec, Ł. Skórka, T. Pluta, W. Danikiewicz, M. Kania, J. Kusz, An isomerization—1,3-dipolar cycloaddition tandem reaction towards the synthesis of 3-aryl-4-methyl-5-*O*-substituted isoxazolines from *O*-allyl compounds, *Tetrahedron* 68 (2012) 6018–6031.
- [321] S. Krompiec, M. Filapek, I. Grudzka-Flak, A. Slodek, S. Kula, J. Malecki, J. Malarz, G. Szafraniec-Gorol, M. Penkala, E. Schab-Balcerzak, M. Paluch, M. Mierzwa, M. Matussek, A. Szlapa, M. Pajak, D. Blach, B. Marcol, W. Danikiewicz, B. Boharewicz, A. Iwan, Multifaceted Strategy for the Synthesis of Diverse 2,2'-Bithiophene Derivatives, *Molecules* 20 (2015) 4565–4593.
- [322] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, B. Powala, S. Rogalski, J. Malecki, M. Penkala, M. Filapek, R. Musiol, J. Jampilek, M. Vejsova, J. Polanski, M. Paluch, S. Pawlus, W. Danikiewicz, M. Kania, B. Marcol, New Strategy for the Synthesis of 3,4,5-trisubstituted Isoxazolines from Allyl Compounds, *Curr. Org. Chem.* 18 (2014) 2280–2296.
- [323] J. McMurry, *Chemia Organiczna, część III*, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003.
- [324] H. Kwart, S.F. Sarner, J. Slutsky, Mechanisms of thermolytic fragmentation of allyl ethers. I, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 5234–5242.
- [325] H.H. Freedman, R.A. Dubois, An improved Williamson ether synthesis using phase transfer catalysis, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 3251–3254.
- [326] R. Penczek, *Katalizowana kompleksami rutenu addycja alkoholi i fenoli do układów O-allilowych*, Uniwersytet Śląski, 2009.
- [327] H. Toivonen, Autoxidation of Allyl Ether Compounds. Part II. Reactivity of Alkyl Allyl Ethers, *Acta Chem. Scand. B.* 38 (1984) 63–66.
- [328] J. Li, J. Wang, Y. Hui, C.W.T. Chang, Exploring the optimal site for modifications of pyranmycins with the extended arm approach, *Org. Lett.* 5 (2003) 431–434.
- [329] S. Torrente, B. Noya, V. Branchadell, R. Alonso, Intra- and intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition of sugar ketonitrones with mono-, di-, and trisubstituted dipolarophiles, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 4772–4783.

- [330] B. Das, A. Satyakumar, B. Ravikanth, Synthesis and Biological Activity of a Novel Pentacyclic, *J. Heterocycl. Chem.* 50 (2013) 430–434.
- [331] J.O. Daiss, S. Duda-Johner, C. Burschka, U. Holzgrabe, K. Mohr, R. Tacke, N⁺/Si Replacement as a Tool for Probing the Pharmacophore of Allosteric Modulators of Muscarinic M₂ Receptors: Synthesis, Allosteric Potency, and Positive Cooperativity of Silicon-Based W84 Derivatives, *Organometallics* 21 (2002) 803–811.
- [332] S. Pomplun, C. Sippel, A. Hähle, D. Tay, K. Shima, A. Klages, C.M. Ünal, B. Rieß, H.T. Toh, G. Hansen, H.S. Yoon, A. Bracher, P. Preiser, J. Rupp, M. Steinert, F. Hausch, Chemogenomic Profiling of Human and Microbial FK506-Binding Proteins, *J. Med. Chem.* 61 (2018) 3660–3673.
- [333] X. Ma, H. Dang, J.A. Rose, P. Rablen, S.B. Herzon, Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using *N*-Methoxyheteroarenium Salts, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 5998–6007.
- [334] J.B. Sweeney, A.K. Ball, P.A. Lawrence, M.C. Sinclair, L.J. Smith, A Simple, Broad-Scope Nickel(0) Precatalyst System for the Direct Amination of Allyl Alcohols, *Angew. Chemie Int. Ed.* 57 (2018) 10202–10206.
- [335] S. O’Sullivan, E. Doni, T. Tuttle, J.A. Murphy, Metal-Free Reductive Cleavage of C-N and S-N Bonds by Photoactivated Electron Transfer from a Neutral Organic Donor**, *Angew. Chemie Int. Ed.* 53 (2014) 474–478.
- [336] M. Dias, M. Gibson, J. Grimshaw, I. Hill, J. Trocha-Grimshaw, O. Hammerich, I. Søtofte, B. Långström, Formation of *N*-Acetyl-2,3-dihydroindoles by the Electrochemical Cleavage of the Carbon-Chlorine Bond in *N*-Allyl-2-chloroacetanilides, *Acta Chem. Scand.* 52 (1998) 549–554.
- [337] M. Filapek, Nowe nanomateriały dla organicznej elektroniki z grupy tiofenów i politiofenów: otrzymywanie i badanie właściwości, Uniwersytet Śląski, 2013.
- [338] Y. Jia, H. Qin, N. Wang, Z.X. Jiang, Z. Yang, Fe₂O₃-Promoted Intermolecular Chlorotrifluoromethylthiolation of Alkenes, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 2808–2817.
- [339] T. Conditions, C. Belger, N.M. Neisius, B. Plietker, A Selective Ru-Catalyzed Semireduction of Alkynes to *Z* Olefins under, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 12214–12220.

- [340] S.D. Levison, J.J.; Robinson, Transition-metal Complexes containing Phosphorus Ligands. Part 111.1 Convenient Syntheses of Some Triphenylphosphine Complexes of the Platinum Metals, *J. Chem. Soc. A.* (1970) 2947–2954.
- [341] N. Ahmad, J.J. Levison, S.D. Robinson, M.F. Uttley, E.R. Wonchoba, G.W. Parshall, Complexes of Ruthenium, Osmium, Rhodium, and Iridium Containing Hydride Carbonyl, or Nitrosyl Ligands, in: G.W. Parshall (Ed.), *Inorg. Synth.*, Vol. XV, McGraw-Hill, Inc., 1974: pp. 45–64.
- [342] M. Hassam, A. Taher, G.E. Arnott, I.R. Green, W.A.L. Van Otterlo, Isomerization of Allylbenzenes, *Chem. Rev.* 115 (2015) 5462–5569.
- [343] L.A. Yanovskaya, K. Shakhidayatov, Prototropic Isomerisation of Olefins with Functional Groups and Its Use in Organic Synthesis, *Russ. Chem. Rev.* 39 (1970) 859–874.
- [344] C.K. Govindan, G. Taylor, Thermal Electrocyclic Reactions of 2-Aza-1,3butadiene Derivatives. A New *N*-Heterocyclic Annulation, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5348–5354.
- [345] P. Bujak, S. Krompiec, J. Malarz, M. Krompiec, M. Filapek, W. Danikiewicz, M. Kania, K. Gębarowska, I. Grudzka, Synthesis of 5-aminoisoxazolines from *N*-allyl compounds and nitrile oxides *via* tandem isomerization-1,3-dipolar cycloaddition, *Tetrahedron* 66 (2010) 5972–5981.
- [346] S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, J. Malarz, P. Obrat, A. Szłapa, Sposób otrzymywania związków 1-propenyłowych, PL 223440, 2015.
- [347] S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, J. Malarz, P. Obrat, A. Szłapa, Sposób otrzymywania związków 1-propenyłowych, PL 223420, 2015.
- [348] S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, J. Malarz, P. Obrat, N. Kuźnik, Sposób otrzymywania związków 1-propenyłowych, PL 223430, 2015.
- [349] S. Krompiec, B. Marcol, J. Janowicz, J. Malarz, M. Penkala, G. Szafraniec, P. Obrat, K. Zemlak, Z. Jezierski, Sposób otrzymywania związków 1-propenyłowych, PL 223450, 2015.
- [350] J. Malarz, Synteza izoksazolin *via* addycja tlenków nitryli do związków alilowych i winylowych, Uniwersytet Śląski, 2009.

- [351] D.P. Curran, D.H. Singleton, Reduction of Δ^2 -isoxazolines-2. A facile synthesis of 3(2H)-furanones, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2079–2082.
- [352] K. Sato, G. Sandford, Y. Konishi, N. Yanada, C. Toda, A. Tarui, M. Omote, Lewis acid promoted fluorine-alkoxy group exchange reactions for the synthesis of 5-alkoxy-4,4-difluoroisoxazoline systems, *Org. Biomol. Chem.* 17 (2019) 2818–2823.
- [353] P. Caramella, T. Bandiera, P. Grünanger, F. Marinone Albini, Selectivity in cycloadditions-XII, *Tetrahedron* 40 (1984) 441–453.
- [354] K. Matsumoto, H. Hamana, H. Iida, Compendium of Cycloaddition Reactions under High Pressure, *Helv. Chim. Acta* 88 (2005) 2033–2234.
- [355] F. Benito-López, R.J.M. Egberink, D.N. Reinhoudt, W. Verboom, High pressure in organic chemistry on the way to miniaturization, *Tetrahedron* 64 (2008) 10023–10040.
- [356] S. Borukhova, A.D. Seeger, T. Noël, Q. Wang, M. Busch, V. Hessel, Pressure-accelerated azide-alkyne cycloaddition: Micro capillary versus autoclave reactor performance, *ChemSusChem* 8 (2015) 504–512.
- [357] H. Chen, B.B. Ni, F. Gao, Y. Ma, Pressure-accelerated copper-free cycloaddition of azide and alkyne groups pre-organized in the crystalline state at room temperature, *Green Chem.* 14 (2012) 2703–2705.
- [358] R.K. Howe, B.R. Shelton, Spiroheterocycles from the reaction of nitrile oxides with 3-methylenephthalimidines, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 4603–4607.
- [359] P. Caramella, P. Bianchessi, Cycloaddition of benzonitrile oxide with some butadienylamines, *Tetrahedron* 26 (1970) 5773–5779.
- [360] E. Kuehne, Enamines as 1,3-Dipolarophiles, *J. Org. Chem.* 29 (1963) 1582–1586.
- [361] A.R. Reddy, G. Goverdhan, A. Sampath, K. Mukkanti, P.P. Reddy, R. Bandichhor, Application of [3 + 2]-Cycloaddition in the Synthesis of Valdecocix, *Synth. Commun.* 42 (2012) 639–649.
- [362] Q. Jia, P. Benjamin, J. Huang, Z. Du, X. Zheng, K. Zhang, A. Conney, J. Wang, Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazoles via Enamine [3+2] Cycloaddition, *Synlett* 24 (2012) 79–84.

- [363] T. Slagbrand, G. Kervefors, F. Tinnis, H. Adolfsson, An Efficient One-pot Procedure for the Direct Preparation of 4,5-Dihydroisoxazoles from Amides, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 1990–1995.
- [364] R.N. Loeppky, S. Elomari, *N*-Alkyl-*N*-cyclopropylanilines as mechanistic probes in the nitrosation of *N,N*-dialkyl aromatic amines, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 96–103.
- [365] P. Caramella, D. Reami, M. Falzoni, P. Quadrelli, Cycloaddition of nitrile oxides to cyclic and acyclic α,β -unsaturated amides. Frontier orbital interactions and an unexpected steric drift determine regiochemistry, *Tetrahedron* 55 (1999) 7027–7044.
- [366] A. Long, Isoxazolines: Preeminent Ectoparasiticides of the Early Twenty-first Century, 2018.
- [367] C.J. Easton, C.M.M. Hughes, G.P. Savage, G.W. Simpson, Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides with Alkenes, *Adv. Heterocycl. Chem.* 60 (1994) 261–327.
- [368] P.L. Van Der Peet, T.U. Connell, C. Gunawan, J.M. White, P.S. Donnelly, S.J. Williams, A click chemistry approach to 5,5'-disubstituted-3,3'- bisisoxazoles from dichloroglyoxime and alkynes: Luminescent organometallic iridium and rhenium bisisoxazole complexes, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 7298–7304.
- [369] Y. Dürüst, C. Altuğ, M. Kaiser, F.R. Fronczek, D. Tasdemir, Synthesis, crystal structure, and in vitro antiprotozoal activity of some 5-phenyl(methyl)sulfonyl-substituted dihydroisoxazoles, *Monatshefte Für Chemie - Chem. Mon.* 144 (2013) 707–716.
- [370] A. Kirschning, G. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, Synthesis of extended spacer-linked neooligodeoxysaccharides by metathesis olefination and evaluation of their RNA-binding properties, *Tetrahedron* 60 (2004) 3505–3521.
- [371] M. Tober, J. Thiem, Self-Metathesis of Polyol Allyl Ethers towards Carbohydrate-Based Oligohydroxy Derivatives, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 566–577.
- [372] R.N. Malhas, Y.A. Ibrahim, Synthesis of olefinic crown diamides and their conversion into pyrazolino macrocycles: Promising photoluminescent crown compounds, *Synthesis* (2006) 3261–3269.
- [373] R.H. Everhardus, A. Peterse, P. Vermeer, L. Brandsma, J.F. Arens, Preparation of

- 1,3-dienyl ethers and thioethers by alkali amide induced elimination of alcohol, phenol or thiol from 1,4-bis-ethers and -thioethers derived from 2-butene-1,4-diol, *Recl. Des Trav. Chim. Des Pays-Bas.* 93 (2010) 90–91.
- [374] S.G. Mikadze, *Zhurnal Org. Khimii* 1 (1965) 471–475.
- [375] T. Giger, M. Wigger, S. Audétat, S.A. Benner, Libraries for Receptor-Assisted Combinatorial Synthesis (RACS). The olefin metathesis reaction, *Synlett* (1998) 688–691.
- [376] E. Roversi, F. Monnat, P. Vogel, K. Schenk, P. Roversi, Substituent effect on the competition between hetero-Diels-Alder and cheletropic additions of sulfur dioxide to 1-substituted buta-1,3-dienes, *Helv. Chim. Acta* 85 (2002) 733–760.
- [377] A. Feigenbaum, J.-M. Lehn, *Bull. La Soc. Chimique Fr.* (1973) 198–202.
- [378] K.-J. Hwang, Y.C. Park, H.J. Kim, J.H. Lee, Synthesis and Antifungal Activities of Furoxan Derivatives Designed as Novel Fungicide, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62 (1998) 1693–1697.
- [379] D.J. Collins, T.C. Hughes, W.M. Johnson, Dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-ones. IV. Chemical Modification of 3-Phenyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-ones, *Aust. J. Chem.* 53 (2000) 137–141.
- [380] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, M. Filapek, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, J. Polański, A. Słodek, S. Kula, I. Grudzka, P. Bujak, Izoksazolina 3,4,5-tripodstawiona oraz sposób jej otrzymywania, PL 224382, 2016.
- [381] S. Krompiec, J. Malarz, M. Filapek, M. Paluch, S. Pawlus, C. Pietraszuk, B. Powała, S. Rogalski, B. Marcol, M. Penkala, S. Kula, Sposób otrzymywania 3,4,5-tripodstawionych izoksazolin, PL 232036, 2018.
- [382] C.A. Centrone, T.L. Lowary, Synthesis and antituberculosis activity of C-phosphonate analogues of decaprenolphosphoarabinose, a key intermediate in the biosynthesis of mycobacterial arabinogalactan and lipoarabinomannan, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 8862–8870.
- [383] J. Ramnauth, E. Lee-Ruff, Photodecarbonylation of chiral cyclobutanones, *Can. J. Chem.* 75 (1997) 518–522.

- [384] M. Amir, S.A. Javed, H. Kumar, Design and synthesis of 3-[3-(substituted phenyl)-4-piperidin-1-ylmethyl/-4-morpholin-4-ylmethyl-4,5-dihydro-isoxazol-5-yl]-1H-indoles as potent anti-inflammatory agents, *Med. Chem. Res.* 19 (2010) 299–310.
- [385] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, S. Rogalski, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, I. Grudzka, P. Bujak, Izoksazoliny tripodstawione w pozycjach 3, 4 i 5 oraz sposób ich otrzymywania, PL 224381, 2016.
- [386] S.T. Abu-Orabi, N.M. Al-Ghezawi, 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile oxides with *cis*- and *trans*-ethylene-substituted .DELTA.2-isoxazoline derivatives, *J. Chem. Eng. Data.* 32 (1987) 383–384.
- [387] M. Shao, L. Zheng, W. Qiao, J. Wang, J. Wang, A Unique Ruthenium Carbyne Complex: A Highly Thermo-endurable Catalyst for Olefin Metathesis, *Adv. Synth. Catal.* 354 (2012) 2743–2750.
- [388] S.M. Rele, S.K. Nayak, S. Chattopadhyay, Salt/ligand-activated low-valent titanium formulations: the “salt effect” on diastereoselective carbon-carbon bond forming SET reactions, *Tetrahedron* 64 (2008) 7225–7233.
- [389] P. Wyatt, S. Warren, M. McPartlin, T. Woodroffe, Synthesis, X-ray structures and chemistry of enantiomerically pure 10,11-dihydro-5-phenyl-5H-dibenzo[b,f]phosphepine 5-oxides, *J. Chem. Soc. Perkin 1.* (2001) 279–297.
- [390] X. Sauvage, Y. Borguet, G. Zaragoza, A. Demonceau, L. Delaude, Homobimetallic ruthenium vinylidene, allenylidene, and indenylidene complexes: Synthesis, characterization, and catalytic studies, *Adv. Synth. Catal.* 351 (2009) 441–455.
- [391] H. Zhang, Y. Li, S. Shao, H. Wu, P. Wu, Grubbs-type catalysts immobilized on SBA-15: A novel heterogeneous catalyst for olefin metathesis, *J. Mol. Catal. A Chem.* 372 (2013) 35–43.
- [392] S. Krompiec, J. Malarz, C. Pietraszuk, S. Rogalski, B. Marcol, M. Penkala, E. Kowalska, I. Grudzka, P. Bujak, Izoksazoliny trójpodstawione oraz sposób ich otrzymywania, PL 224926, 2016.
- [393] M. Lombardo, C. Trombini, Chapter 1. Catalysis in Non-conventional Reaction Media, in: 2009: pp. 1–79.

- [394] R. van Eldik, F.-C. Klärner, *High Pressure Chemistry - Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [395] D. Margetic, *High Pressure Organic Synthesis*, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston, 2019.
- [396] S. Krompiec, M. Filapek, K. Janicka, S. Kula, M. Paluch, S. Pawlus, 3,5-dipodstawione oraz 3,4,5-tripodstawione izoksazole oraz sposób ich otrzymywania, PL 226374, 2013.
- [397] J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen, H. Sun, The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry, *Bioorg. Med. Chem.* 26 (2018) 3065–3075.
- [398] O.B. Bondarenko, N. V Zyk, The main directions and recent trends in the synthesis and use of isoxazoles, *Chem. Heterocycl. Comp.* 56 (2020) 694–707.
- [399] P. Vitale, A. Scilimati, Recent Developments in the Chemistry of 3-Arylisoxazoles and 3-Aryl-2-isoxazolines, in: E.F.V. Scriven, C.A. Ramsden (Eds.), *Adv. Heterocycl. Chem.*, Academic Press, 2017: pp. 1–41.
- [400] A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, P.G. Baraldi, Active γ -Manganese Dioxide Promoted Conversion of 4,5-Dihydro-1,2-oxazoles to 1,2-Oxazoles, *Synthesis* 1977 (1977) 837–837.
- [401] A. Corsaro, U. Chiacchio, G. Perrini, P. Caramella, F.M. Albini, Some acylations of 3-phenyl and 3-mesityl-4,5-dihydroisoxazoles, *J. Heterocycl. Chem.* 26 (2009) 1691–1699.
- [402] D. Simoni, G. Grisolia, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F.P. Invidiata, S. Grimaudo, M.K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. Di Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo, Heterocyclic and Phenyl Double-Bond-Locked Combretastatin Analogues Possessing Potent Apoptosis-Inducing Activity in HL60 and in MDR Cell Lines, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 723–736.
- [403] C.J. Easton, C.M. Hughes, E.R.T. Tiekink, C.E. Lubin, G.P. Savage, G.W. Simpson, Reversal of regiochemistry in the synthesis of isoxazoles by nitrile oxide cycloadditions, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 3589–3592.

- [404] N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi, Oxidative Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Pd/C in Acetic Acid, *Org. Lett.* 4 (2002) 3955–3957.
- [405] D. Azarifar, K. Khosravi, R.A. Veisi, An efficient oxidation of 2-pyrazolines and isoxazolines by bis-bromine-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane complex (DABCO-Br₂), *Arkivoc* 2010 (2010) 178–184.
- [406] V. Padmavathi, K. Venugopal Reddy, A. Padmaja, D. Bhaskar Reddy, 1,3-Dipolar cycloaddition of dipolar reagents to bifunctional bis olefins in the presence of chloramine-T, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 178 (2003) 171–177.
- [407] V. Padmavathi, K.V. Reddy, M.R. Sarma, R.P. Sumathi, D.B. Reddy, 1,3-Dipolar Cycloaddition of Dipolar Reagents to Bischalcones in the Presence of Chloramine-T, *Indian J. Chem.* 43B (2004) 2238–2242.
- [408] V. Padmavathi, B.J.M. Reddy, D.R.C.V. Subbaiah, Bischalcones - Synthons for a new class of bis(heterocycles), *New J. Chem.* 28 (2004) 1479–1483.
- [409] Y. Padmavathi, G. Sivajyothi, N.Y. Sreedhar, K.Y. Reddy, A. Padmaja, Synthesis of mono and bis pyrazolines and isoxazolines by 1,3-dipolar cycloaddition of dipolar reagents to 3,3'-[1,4-/1,3-phenylene]bis[1-aryl-2propenone] in the presence of chloramine-T, *Indian J. Chem.* 43B (2004) 2395–2400.
- [410] D. Azarifar, B. Maleki, K. Mohammadi, Oxidative aromatization of 3,5-disubstituted isoxazolines to the corresponding isoxazoles with it *N,N,N',N'*-tetrabromobenzene-1,3-disulphonamide (TBBDS) and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBH) as efficient reagents under mild reaction conditions, *Heterocycles* 71 (2007) 683–689.
- [411] D.R. Williams, P.D. Lowder, Y.-G. Gu, D. a. Brooks, Studies of mild dehydrogenations in heterocyclic systems, *Tetrahedron Lett.* 38 (1997) 331–334.
- [412] V. Padmavathi, R.P. Sumathi, N.C. Babu, D.B. Reddy, 1,3-dipolar cycloaddition of dipolar reagents to bifunctional olefins in the presence of chloramine-T (CAT), *J. Chem. Res. - Part S.* (1999) 610–611.

- [413] V. Padmavathi, B.J. Mohan Reddy, A. Balaiah, K. Venugopal Reddy, D. Bhaskar Reddy, Synthesis of some fused pyrazoles and isoxazoles, *Molecules* 5 (2000) 1281–1286.
- [414] K. Mizuno, N. Ichinose, T. Tamai, Y. Otsuji, Insertion of nitrogen oxide and nitrosonium ion into the cyclopropane ring: a new route to 2-isoxazolines and its mechanistic studies, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 4669–4675.
- [415] J.N. Kim, H.J. Lee, H.R. Kim, E.K. Ryu, A study on the ring transformation of dihydroisoxazolopyrimidine, *Synth. Commun.* 27 (1997) 3477–3484.
- [416] L. Bianchi, D. Erba, F. Gasparrini, M. Novi, Access to 5,5'-diaryl substituted 4,5,4',5'-tetrahydro[3,3']bi-isoxazolyl 2,2'-dioxides, 4,5,4',5'-tetrahydro[3,3']bi-isoxazolyls and [3,3']bi-isoxazolyls via an initial ring-opening of 3,4-dinitrothiophene, *Arkivoc* XI (2002) 142–158.
- [417] M. Paluch, M. Sekula, S. Pawlus, S.J. Rzoska, J. Ziolo, C.M. Roland, Test of the Einstein-Debye Relation in Supercooled Dibutylphthalate at Pressures up to 1.4 GPa, *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003) 175702.
- [418] N.A. Owston, A.J. Parker, J.M.J. Williams, Iridium catalysed conversion of alcohols into amides via oximes, *Org. Lett.* 9 (2007) 73–75.
- [419] R.S. Ramón, J. Bosson, S. Díez-González, N. Marion, S.P. Nolan, Au/Ag-Cocatalyzed Aldoximes to Amides Rearrangement under Solvent- and Acid-Free Conditions, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1197–1202.
- [420] H. Erdmann, E. Schwechten, Ueber gechlorte Abkömmlinge des Benzaldehyds, *Justus Liebig's Ann. Der Chemie* 260 (1890) 53–78.
- [421] J. Zhu, Y. Ye, M. Ning, A. Mándi, Y. Feng, Q. Zou, T. Kurtán, Y. Leng, J. Shen, Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles as TGR5 agonists, *ChemMedChem* 8 (2013) 1210–1223.
- [422] G.V.M. Sharma, S. Mallesham, Stereoselective total synthesis of styryl-lactones: (+)-crassalactones B and C, (+)-howiionol A, (+)-tricinnamate, (+)-goniofufurone and (+)-dicinnamoyl goniofufurone, *Tetrahedron: Asymmetry* 21 (2010) 2646–2658.

- [423] P. Rablen, X. Ma, S.B. Herzon, H. Dang, J.A. Rose, Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using N -Methoxyheteroarenium Salts, *J. Am. Chem. Soc.* 139 (2017) 5998–6007.
- [424] S. Ganguly, D. Roundhill, Conversion of long-chain terminal alcohols and secondary amines into tertiary amines using ruthenium (II) tertiary phosphine complexes as homogeneous catalysts, *Polyhedron* 9 (1990) 2517–2526.
- [425] P. Mamone, M.F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L.J. Gooßen, [Pd(μ -Br)(PtBu₃)]₂ as a Highly Active Isomerization Catalyst: Synthesis of Enol Esters from Allylic Esters, *Org. Lett.* 14 (2012) 3716–3719.
- [426] E. Taskinen, P. Liukas, Thermodynamics of Vinyl Ethers. IV. Rotational Isomerism and the Relative Stabilities of the Geometric Isomers of Alkyl 1-Propenyl Ethers, *Acta Chem. Scand. B.* 28 (1974) 114–120.
- [427] E. Taskinen, On the interpretation of the ¹³C NMR spectra of alkyl vinyl and alkyl propenyl ethers, *Tetrahedron* 34 (1978) 353–355.
- [428] K. Inomata, Y. Naganawa, H. Guo, K. Sato, Y. Nakajima, Ruthenium-catalyzed selective hydrosilylation reaction of allyl-functionalized PEG derivatives, *Tetrahedron Lett.* 60 (2019) 151086.
- [429] B. Neugnot, J.-C. Cintrat, B. Rousseau, A new highly chemoselective isomerization of allylamides, *Tetrahedron* 60 (2004) 3575–3579.
- [430] J. Lee, S. Street, Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Some Polyfluoroaromatic Compounds, *J. Chem. Soc.* (1968) 308–312.
- [431] T.X. Luu, T. Lam, T. Le, F. Duus, Fast and Green Microwave-Assisted Conversion of Essential Oil Allylbenzenes into the Corresponding Aldehydes *via* Alkene Isomerization and Subsequent Potassium Permanganate Promoted Oxidative Alkene Group Cleavage, *Molecules* 14 (2009) 3411–3424.
- [432] P. Cuadrado, A.M. González - Nogal, Regio- and stereospecific cleavage of stannylepoxides with lithium diphenylphosphide, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001) 8993–8996.

- [433] O. Das, S. Paria, T.K. Paine, Copper(II)-mediated oxidation of 1,2-dioxime to furoxan, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 5924–5927.
- [434] G. Bianchetti, D. Pocar, C. Torricelli, *Gazz. Chim. Ital.* 111 (1981) 315–324.